FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 703

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

LAM-TUAN-DUC

né le 21 juillet 1935 à BINH-HOA-XA (Sud-Viet-Nam)

Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le :

SUR LE TRAITEMENT DES GROSSESSES MENACEES D'INTERRUPTION PAR L'ACETATE DE CHLORMADINONE

A propos de dix huit observations.

Président : M. MERGER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

LAM-TUAN-DUC

né le 21 juillet 1935 à BINH-HOA-XA (Sud-Viet-Nam)

Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le :

SUR LE TRAITEMENT DES GROSSESSES MENACEES D'INTERRUPTION PAR L'ACETATE DE CHLORMADINONE

A propos de dix huit observations.

Président : M. MERGER, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (S.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS ET A MES BEAUX-PARENTS,

en témoignage de grande affection
et de reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0007

A MA FEMME ET A MA FILLE,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MERGER

Professeur de Clinique Obstétricale

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAPPAZ

Professeur de Clinique Obstétricale à
l'Ecole de Médecine de Reims.

qui nous a initié à l'Obstétrique et qui
nous a inspiré ce travail.

En témoignage de notre profonde reconnaissance
de notre admiration et de notre respectueux
dévouement.

A MES MAITRES, MEDECINS, CHIRURGIENS
ET SPECIALISTES DES HOPITAUX DE REIMS,

Pour les enseignements et les encouragements qu'ils m'ont donnés au cours de mes années d'Externat et d'Internat.

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE DE MEDECINE DE REIMS ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS.

SUR LE TRAITEMENT DES GROSSESSES MENACEES D'INTERRUPTION PAR L'ACETATE DE CHLORMADINONE (1)

Défini par HERTIG et SHELDON comme étant l'expulsion prématurée d'un foetus non viable, l'avortement spontané n'est pas rare chez la femme. On estime qu'environ 10 % des grossesses sont interrompues dans les premiers mois de la gestation.

Les causes sont variées. De la formation de l'oeuf, jusqu'à l'expulsion du foetus vivant, de nombreuses conditions sont en effet nécessaires. Il faut non seulement des gamètes bien constitués, mais encore un utérus normal et sain. De plus, la bonne évolution d'une grossesse nécessite un état général satisfaisant chez la future mère. Les maladies infectieuses, les lésions rénales, le diabète, les cardiopathies menacent sa grossesse et, si aujourd'hui, la syphilis n'est plus considérée comme la "grande avorteuse", elle est encore incriminée dans 7 % des avortements.

Contre les menaces d'avortement, ou pour éviter leur répétition, nous sommes malheureusement impuissants devant les défectuosités germinales, Il nous est quelquefois possible, par contre, de soigner une endométrite, d'opérer un fibrome utérin, un polype intra-cavitaire ou encore une malformation utérine. La béance de l'isthme se traite par cerclage du col. Quant aux mères

---

(1) Lutéran-Laboratoires CASSENNE - Dépt. SYNTEX-PHARM, expérimenté sous le numéro de code : CS 1440.

diabétiques, brightiques, cardiaques, la thérapeutique médicale associée à un régime alimentaire adéquat, et à une hygiène de vie saine, permet bien souvent de sauver leurs enfants.

Il existe pourtant une catégorie d'avortements dont l'étiologie reste bien imprécise. Ce sont ces interruptions de grossesse, pour lesquelles l'on ne met en évidence que des anomalies fonctionnelles mal classées, ou peu convaincantes, si ce n'est une déséquilibre hormonal.

S'agit-il là, d'un dysfonctionnement placentaire primitif ? Ou faut-il considérer ce déséquilibre endocrinien comme l'expression de la souffrance de l'oeuf, secondaire à une anomalie initiale du dit oeuf, ou encore à une altération du terrain maternel ?

Devant cette imprécision, force est d'admettre la réalité des troubles hormonaux et de les traiter en conséquence.

Comme les menaces d'avortements s'accompagnent souvent d'un déficit hormonal, la plupart des chercheurs sont amenés à faire de l'hormonothérapie. Les différentes hormones génitales ont été essayées tour à tour.

C'est ainsi que les Hormones chorioniques ont été utilisées sans résultats probants. De même, la folliculine isolée s'est avérée incapable d'assurer le maintien de la grossesse menacée. Seule la progestérone permet d'obtenir un certain nombre - non négligeable - de réussites. Ce qui explique son choix dans le traitement actuel des menaces d'avortement.

Cependant, son emploi est peu commode ; hormone liposoluble, active par voie parentérale exclusivement, la progestérone a, de plus, une durée d'action assez courte, obligeant ainsi à répéter souvent les injections intra-musculaires, pour maintenir une imprégnation progestéronique suffisante de l'organisme.

La mise au point de la "Progestérone Retard", permet l'espacement de ces injections intra-musculaires, mais la synthèse des progestatifs actifs per os, suscite un grand espoir dans le traitement de ces menaces d'avortement, dites d'origine endocrinienne.

Il est certain que les progestatifs synthétiques n'assurent pas tous le maintien de la gestation, et le fait que la plupart d'entre eux possède un réel pouvoir tératogène sur les foetus, réduit de beaucoup l'intérêt que nous leur portons, quant au traitement de l'avortement.

Cet état de chose devrait se modifier avec la synthèse de la 6 Chloro-6déhydro-I7 α Acétoxy Progestérone et de son nom générique:

CHLORMADINONE

par les chercheurs des Laboratoires SYNTHEX de MEXICO, en I959.

Ce nouveau progestatif est intéressant à étudier :

C'est un gestogène actif par voie orale, et ceci pour des doses de deux à six fois moindres que la Progestérone intramusculaire.

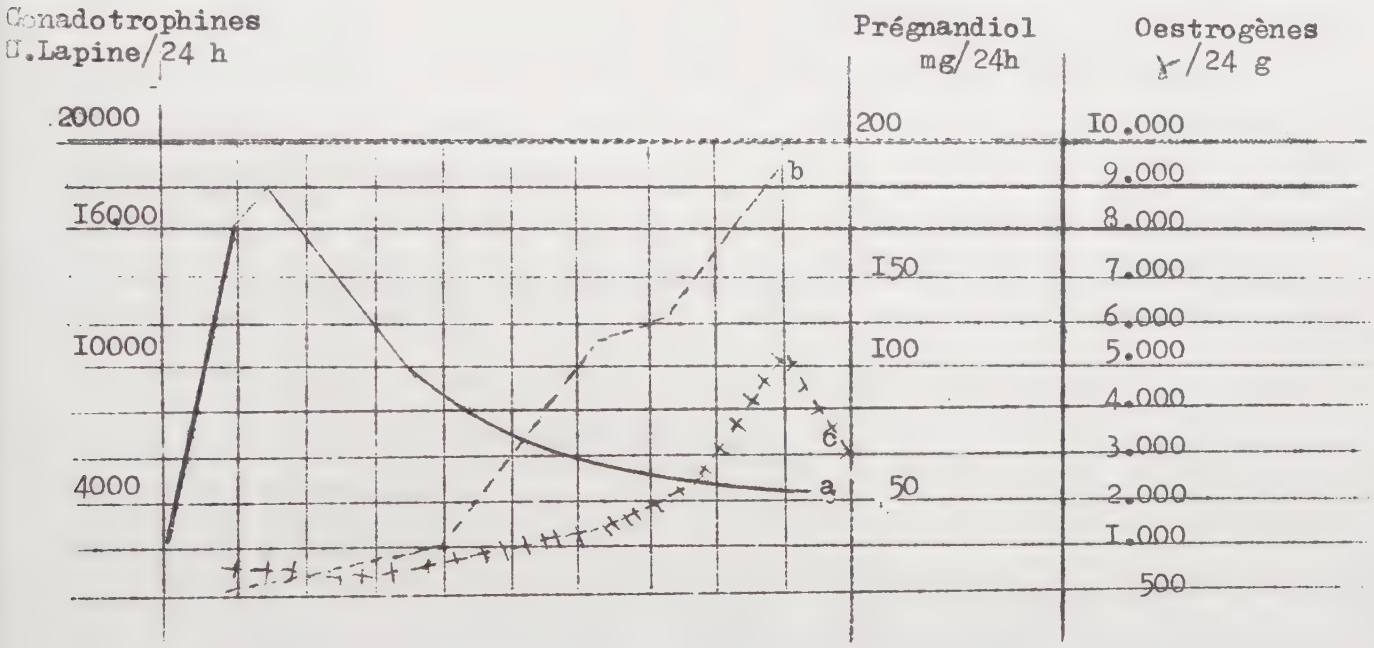
La minutieuse expérimentation de ce produit par le Professeur CHAMBON de RENNES et par le Professeur R. QUILICHINI de Bordeaux, a démontré la parfaite tolérance et l'absence d'effet tératogène de la Chlormadinone.

Leurs conclusions favorables nous ont décidé à essayer ce produit dans notre service de Maternité à propos de I8 cas de menaces d'avortement, d'origine endocrinienne.

Pour mieux comprendre la conduite du traitement, il semble utile de rappeler, brièvement, la physiologie hormonale de la grossesse.

Pendant la grossesse, il existe, en effet, un équilibre hormonal entre, d'une part les gonadotrophines et, d'autre part, la Progestérone et les oestrogènes.

Au début, ces hormones sont sécrétées respectivement par l'hypophyse et l'ovaire. Très rapidement, le trophoblaste placentaire va produire les gonadotrophines nécessaires à la fonction du corps jaune gravidique. Le corps jaune dégénérant vers le troisième mois, le placenta prend son relais et assure alors, jusqu'à terme, la sécrétion des hormones génitales.



——— a : hormones gonadotropes en unités lapine dans le sérum (d'après HINGLAIS)

+++++++ b : élimination urinaire du prégnandiol métabolite de la progestérone (Méthode JAYLE)

– – – – – c : élimination urinaire des phénolstéroïdes, oestrogènes urinaires (Méthode JAYLE)

L'observation montre que c'est vers le troisième mois de la grossesse que l'on observe le plus grand nombre de fausses couches, c'est-à-dire au moment de la passation des pouvoirs secréteurs de l'ovaire au placenta.

Par ailleurs, la multiplication des dosages chimiques et biologiques, montre qu'un déficit hormonal précède souvent l'avortement, si bien que la plupart des auteurs sont amenés à faire de l'hormonothérapie.

Traitement par l'hormone chorionique.

Remarquant en particulier que les taux d'excrétion urinaire de l'hormone chorionique sont parfois assez bas, BROWN et BRADBURY (I947), estiment que le traitement le plus rationnel de la menace d'avortement est l'utilisation de l'hormone chorionique.

En prescrivant 6.000 unités internationales par jour, HOLUND en 1953, a obtenu sur 47 cas :

- 27 accouchements à terme
- 7 accouchements prématurés
- 13 avortements,

soit : 27 % d'échecs.

L'utilisation de l'hormone chorionique est cependant abandonnée devant la difficulté d'en administrer régulièrement d'énormes quantités.

Traitement par la folliculine .

D'autres auteurs estiment que l'insuffisance folliculinique est responsable de l'avortement.

O.W. SMITH et G. VAN SMITH en I949, proposent même le di - éthylstilboestrol, comme catalyseur de l'action de l'hormone chorionique sur le syncytium placentaire, producteur de la progestérone et des oestrogènes.

Mais DUKMANN (1953) n'a observé aucune réduction de la fréquence des avortements chez 2.000 patientes soumises à ce traitement. RANDALL, en 1955, arrivait à la même conclusion, ainsi que LANG.

Aussi , le traitement par les oestrogènes seuls est-il abandonné.

Traitement par la Progestérone.

En ce qui concerne les progestatifs, BORTH et WATTEVILLE, en 1951, notaient une élimination urinaire de pregnandiol de l'ordre de :

- 65 ± 36 % de la normale : dans les menaces d'avortement

et de - 44 ± 43 % de la normale : dans l'avortement.

Il y aurait donc déficit constant de progestérone dans les menaces d'avortement, d'après ces auteurs.

D'ailleurs, l'utilisation de la progestérone semble logique.

Présidant aux modifications de l'utérus, en vue de la nidation et de la grossesse, dotée, de plus, d'un effet inhibiteur sur les contractions utérines, la progestérone est, par excellence, l'hormone de la gestation.

De nombreuses expériences le confirment. L'ablation du corps jaune gravidique provoque l'avortement chez la lapine. Si l'on administre alors la progestérone, la gestation est maintenue.

Dans la pathologie humaine, HODGKINSON, en 1958, publiait les résultats suivants :

- sur 297 menaces d'avortement traitées uniquement par des sédatifs et du repos, il n'y avait que 15,5 % d'enfants viables.

Il obtenait par contre, 31 % de succès avec de la progestérone retard et même 42 % avec la 17 α-éthynyl-19 nortestostérone (Norluten).

BOSCHANN, en I957, de son côté, note :

- 22 enfants vivants sur 88 menaces de fausses couches, n'ayant pas reçu d'hormonothérapie, soit
  25,9 %, et

- 93 enfants vivants, sur 136 menaces, traitées par de la progestérone ordinaire et de la 17 α-hydroxyprogestérone (progestérone retard), soit
  68,38 %.

Bien qu'il soit probable qu'un certain nombre de grossesses eussent été sauvées dans les séries traitées même si un traitement hormonal n'avait pas été appliqué, BOSCHANN conclut que la 17 α-Hydroxyprogestérone permet de sauver un très grand nombre de grossesses menacées d'interruption.

Il lui attribue, en outre, une valeur thérapeutique indiscutable. Il constate en effet que l'hémorragie reprend très rapidement dès que le traitement est suspendu et cesse à nouveau dès qu'il est rétabli.

Pour BOSCHANN, il ne parait pas douteux qu'il existe une relation entre la prédisposition à l'avortement et l'insuffisance progestéronique.

SWYER (1960), de son côté, a écrit que "si l'avortement ressort d'une insuffisance hormonale, les progestérone sont logiquement indiqués pour son traitement".

Actuellement, l'action protectrice de la progestérone sur le maintien de la grossesse menacée d'interruption est reconnue par la plupart des auteurs.

Hormone de la gestation, la progestérone est ainsi à la base du traitement des menaces d'avortement.

Son utilisation se heurte pourtant à un gros inconvénient. Comme nous l'avons vu, elle nécessite des injections intra-musculaires toutes les 24-48 heures et, comme le traitement est bien souvent de longue durée, il est facile de comprendre les réticences des malades et parfois les difficultés d'application de cette thérapeutique.

L'avènement des progestatifs synthétiques .

Il ouvre une nouvelle perspective avec la mise au point de la progestérone-retard et des progestatifs actifs per os.

Ce sont le français KLEIN et l'anglais PARKES qui l'inaugurent, en faisant remarquer, en I938, que la testostérone, dont la structure chimique n'est pas tellement éloignée de la progestérone, possède une action progestéromimétique. Elle induit, en effet, chez la lapine ovariectomisée, la formation de la dentelle endométriale, mais demeure incapable d'assurer la gestation chez l'animal castré (COURRIER et GROS en I938).

La 17 α-méthyltestostérone administrée à la lapine castrée permet la survie des oeufs libres (PINCUS et WERTHESSEN, en I938) et implantés (COURRIER en I945). Mais elle est fortement androgène et, de ce fait, n'est pas utilisée.

C'est en I939 que les chercheurs des Laboratoires SCHERING de Berlin, synthétisèrent la 17α-éthinyl-testostérone, encore appelée : Ethistérone - Prégeninolone.

Dès son apparition, cette nouvelle hormone suscite beaucoup d'espoir , pour la première fois, un progestatif, administré par voie orale, était capable, non seulement de provoquer la dentelle endométriale (action Progestogène favorisant la nidation) mais encore d'assurer, à hautes doses, le maintien de la gestation, chez la lapine castrée (COURRIER et JOST, en I939).

Malheureusement , la 17 α-éthinyl-testostérone - elle aussi- possède un fort pouvoir androgène.

COURRIER et JOST, en 1942, démontrent que l'éthistérone, lorsqu'elle est utilisée pendant la gestation des lapines, provoque des modifications du tractus génital, chez les foetus femelles et mâles.

A la suite de quoi, ces auteurs ont mis en garde contre l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte, ce qui n'a pas empêché de grandes firmes pharmaceutiques de le lancer sur le marché,sous des noms variés : Lutogyl - Proluton - Progestoral.

Le résultat en a été les cas de pseudo-hermaphrodisme féminin réunis, en 1958, par WILKINS et ses collaborateurs (BALTIMORE).

Il est compréhensible que, dans ces conditions, on ait continué à rechercher d'autres progestatifs de synthèse.

Partant de la Progestérone et de la testostérone, de nombreux corps ont été depuis synthétisés et expérimentés.

Choisis pour leur activité retard, ou pour leur possibilité d'action par voie orale, certains d'entre eux ont été commercialisés.

Ils sont proposés pour pallier la carence en progestérone responsable d'aménorrhée, de métrorragies, de stérilité par insuffisance de maturation de la muqueuse utérine.

En fait, ils sont surtout renommés comme "Pilules contraceptives", depuis les expériences sur le blocage de l'ovulation de PINCUS avec le Noréthinodrel (ou "Enidrel") à PORTO-RICO et à HAITI.

Ils sont encore indiqués dans le traitement des stérilités dites essentielles, basé sur le fait que le blocage plus ou moins prolongé de l'ovulation , est suivi d'une augmentation de la fertilité chez certaines femmes.

Mais, à part les esters de progestérone, dont l'action retard a été mise en évidence par JUNKMAN, en 1954, peu de progestatifs de synthèse ont été utilisés dans les menaces d'avortement par déséquilibre hormonal.

Cela tient à l'absence de toute activité gestogène de la plupart d'entre eux et au fait que ceux qui possèdent cette propriété sont plus ou moins virilisants sur les foetus femelles, à telle enseigne qu'ils ont été déconseillés.

Il nous semble utile de rappeler les différents progestatifs de synthèse connus, en insistant surtout sur leur aptitude à assurer le maintien de la gestation et leur pouvoir tératogène. En un mot , évaluer leur possibilité d'utilisation dans le traitement des menaces d'avortement endocrinien.

oOo

PROGESTATIFS DE SYNTHESE

Dérivés de la Progestérone ou de la testostérone, les progestatifs de synthèse ont en commun un noyau stéroïde. Ils tendent à reproduire le plus fidèlement possible les actions physiologiques de la Progestérone dont les effets s'exercent principalement sur le tractus génital, accessoirement sur les glandes mammaires et le métabolisme général.

Sur l'endomètre,

Nous savons que la Progestérone détermine - l'endomètre ayant subi auparavant l'influence de la folliculine - la formation de la "dentelle utérine", favorisant ainsi , la nidation de l'oeuf fécondé.

Sur la grossesse,

La progestérone est nécessaire au maintien de la gestation. En synergie avec la folliculine, la progestérone empêche les ovulations ultérieures, stimule la croissance de l'utérus gravide et le développement de la glande mammaire.

Enfin, son action inhibitrice des contractions utérines est bien connue.

Mais les nouveaux composés progestatifs diffèrent de la Progestérone, par plusieurs de leurs propriétés :

- Ils sont actifs par voie buccale (sauf les progestatifs "Retard " qui ne peuvent être administrés que par voie parentérale).

- Ils ne sont pas détruits par les sucs digestifs et le foie.

- Leur action inhibitrice sur l'ovulation est particulièrement puissante. Cette propriété est mise en pratique dans les expériences de contraception.

- Et conséquence de l'activité androgène qu'ils possèdent presque tous à des degrés différents, les progestatifs de synthèse ont, pour la plupart, un effet virilisant plus ou moins marqués, sur la femme et le foetus féminin. Le degré de masculinisation semble proportionnel aux doses reçues et est certainement en rapport avec le moment d'administration du médicament : GRUMBACH, en 1959, a montré que la fusion labio-scrotale n'est jamais observée après la troisième semaine.

Par ailleurs, l'utilisation de ces progestatifs, bien scuvent prolongée, peut avoir certaines conséquences plus ou moins fâcheuses, qu'il faut citer :

En plus de l'activité virilisante et anabolisante sur la femme et le foetus femelle , les progestatifs de synthèse sont susceptibles d'entraîner certains phénomènes d'intolérance, à type de nausées, de vomissements obligeant parfois à l'arrêt du traitement (dans 5 % des cas).

Ils sont accusés de perturber le processus de la coagulation et peuvent être à l'origine de certains accidents thrombo-emboliques, décrits en Grande Bretagne notamment.

Ils seraient susceptibles de troubler le métabolisme du glucose , et leur emploi devrait être prudent chez les diabétiques.

ôOo

Nous étudierons successivement :

I - Les dérivés de Nostéroïdes

II - Les Rétrostéroïdes

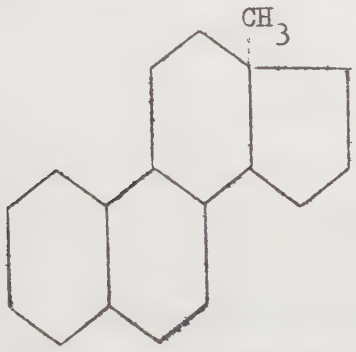
III - Les Ethers Enoliques de stéroïdes

IV - Les Esters de stéroïdes

I - LES DERIVES NOESTEROIDES

Ces dérivés ont été obtenus par la suppression du radical méthyl, contenant le C_{19}, du noyau de la testostérone.

Ils s'apparentent , de ce fait, à l'Oestrane, qui lui aussi ne comporte pas de groupement CH_3 entre les cycles carboniques A et B. Ils sont progestéromimétiques et leur étude a été particulièrement poussée, du fait de leur haute activité et des facilités de posologie.



Oestrane

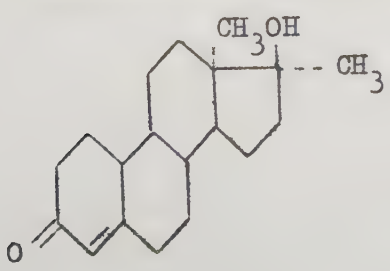
Ils sont très actifs par voie buccale et leur effet inhibiteur sur l'ovulation est puissant. Ce sont ces corps qui ont été utilisés dans les expériences de contraception et qui se sont révélés efficaces dans le traitement de certaines stérilités primaires.

Nous distinguons, suivant la place de la double liaison, les dérivés :

- de la 4-5 oestrènolone et
- de la 5-I0 oestrènolone.

A - DERIVES DE LA 4-5 OESTRENOLONE

1 - La 17 α-méthyl-nortestostérone ou norméthandrolone



Cette hormone est synthétisée par DJERASSI et ses collaborateurs, en I954, et spécialisée par les Laboratoire ORGANON de OSS (Hollande) sous le nom de ORGASTERON.

Maintien de la gestation : activité gestogène.

a - Ce corps, administré per os, maintient très mal la gestation chez la lapine et la ratte castrées.

- chez la lapine castrée : un foetus vivant avec une dose de 8 à 16 mg, par animal et par jour (OVERBECK et VISSER, en 1956).

- chez la ratte castrée : survie de 16,3 % des foetus à la dose de 10 mg par animal et par jour (MADJEREK, en 1960).

Pouvoir tératogène :

Selon MAROIS (1960) la norméthandrolone administrée par voie buccale à la dose de 10 mg par jour, provoque une masculinisation des foetus femelles de rattes, que celles-ci soient entières ou castrées.

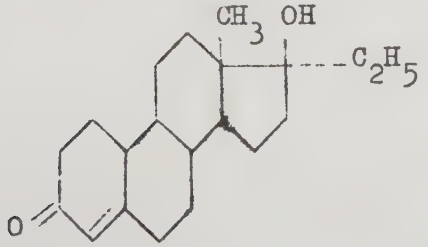
On observe un maintien des canaux de WOLFF, un développement des bourgeons prostatiques, une absence de vagin par non clivage du sinus urogénital. Les foetus mâles, quant à eux, ne subissent pas de modification.

Par ailleurs, la norméthandrolone est, par voie sous-cutanée autant, sinon plus virilisante que le propionate de testostérone, sur les foetus de rats.

Enfin, chez la femme, elle a été accusée de masculiniser les foetus femelles (CARPENTIER, 1958 - 1959).

2 - La 17 α-éthyl Nortestostérone ou Noréthylstérone.

Elle est commercialisée sous le nom de NILEVAR.



Activité gestogène :

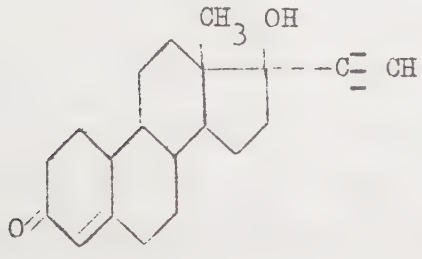
- chez la ratte castrée, elle est, par voie sous-cutanée, deux fois plus active que la progestérone.

- Chez la lapine castrée, elle est encore susceptible d'assurer la survie de quelques foetus par voie sous-cutanée et orale.

Pouvoir tératogène :

SCHOLER et WACHTER, en I96I, ont démontré son activité masculinisante sur les foetus du rat.

3 - La 17 α-Ethinyl-Nortestostérone :



Cette hormone est encore appelée Noréthistérone ou NORETHINDRONE. Elle est commercialisée en France sous le nom de NORLUTEN.

Activité gestogène :

- D'après SAUNDERS et ELTON (1959), la Noréthistérone ne maintient pas la gestation chez la lapine et la ratte.

- Elle nuit même à la dose minime de 0,5 mg, par animal et par jour, à la gestation de la lapine entière (ALLEN et WU, en I959).

- MAROIS, en I960, n'a jamais obtenu de maintien de gestation chez la lapine castrée. Mieux, en donnant du vingt deuxième au vingt huitième jours, 300 mg, par jour et per os, à des lapines entières, il a constaté vingt neuvième jour, tous les foetus étaient morts et atrophiés.

En donnant , le vingtième jour, 500 mg en une fois par la bouche il a obtenu le même résultat , en sacrifiant les animaux le lendemain.

- Chez la ratte MAROIS s'est aperçu que la Noréthindrone donnée à la ratte entière par la bouche, provoque une diminution de taille des foetus.

- Chez la ratte castrée, il a obtenu des résultats moyens, avec 10 mg par jour, par voie buccale.
Trois gestantes sur onze.

Pouvoir tératogène chez la lapine :

Nous venons de voir que la Noréthindrone est foeticide chez la lapine gestante.

Chez la ratte :

L'étude de MAROIS, en 1960, de l'action de la Noréthindrone, donnée par voie orale à des rattes gestantes, castrées ou entières, met en évidence une action masculinisante sur les foetus mâles :

- A 10 mg par jour : le clivage du sinus uro-génital en urètre et vagin ne se fait seulement que près du col utérin chez les foetus femelles. Chez les foetus mâles, il y a une inhibition plus ou moins importante du développement des bourgeons prostatiques.
- A 20 mg par jour : les effets sont plus accusés chez les femelles : absence de clivage du sinus uro-génital et maintien des canaux de WOLFF.

  - chez les mâles : pas de bourgeonnement prostatique, fermeture de la gouttière uro-génitale (Hypospadias).

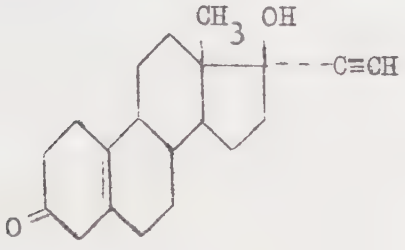
Chez la femme :

Pour WILKINS et ses collaborateurs, GRUMBACH (1959) et MAGNUS (1960) la noréthindrone a une action virilisante certaine sur les foetus féminins.

B - LES DERIVES DE LA 5-10 OESTRENOLONE

Parmi ces dérivés, le plus intéressant à étudier est la 17 α-Ethinyl 5-10-Oestrènolone.

17 α Ethinyl-5-10 Oestronolone.



Encore appelée Noréthinodrel ou ENOVID associée au 3-méthyl-éther de l'Ethinyl-oestradiol, commercialisée en France sous le nom de ENIDREL.

Activité gestagène .

La Norethinodrel ne maintient pas la gestation chez le rat et le lapin et ne permet même pas la survie de quelques placentas (SAUNDERS et ELTON, 1959).

Pouvoir tératogène .

Par voie sous-cutanée, la noréthinodrel est assez virilisante sur les foetus de rat, que l'on étudie cette activité sur la distance ano-génitale ou l'aplasie génitale (SUCHOWSKI et JUNKMANN, 1960).

C - CONCLUSION SUR LES DERIVES NORSTEROIDES

Comme nous venons de le voir, les Norstéroïdes sont de mauvais gestogènes.

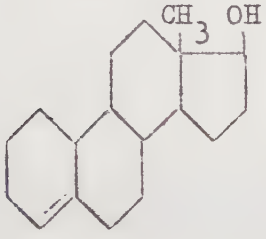
De plus, ils sont dotés d'une action tératogène assez marquée. Non seulement ils sont à exclure du traitement de menaces d'avortement, mais leur emploi doit être condamné chez les femmes enceintes, surtout au début de la grossesse, pour ne pas encourir le risque de malformations foetales.

Par contre, leur action inhibitrice sur l'ovulation est très puissante et, depuis les expériences de PINCUS avec l'ENOVID, en 1961, à PORTO-RICO et à HAITI (stérilité provisoire dans près de 100 % des cas, avec absorption de 10 mg par jour, du cinquième au vingt cinquième jour de chaque cycle), ils apparaissent comme un moyen à la fois puissant et pratique de contraception.

oOo

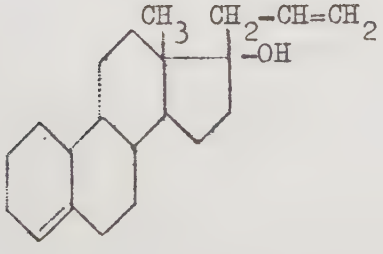
LES 3-DESOXYSTEROIDES

Ce sont des dérivés du 4-5 Oestrènol lui-même dérivé de la 19 Nortestostérone, par suppression de l'oxygène fixé sur le C_3.



4-5 Oestrènol

1 - le 17 α ALLYL-OESTRENOL



Premier corps synthétisé de la série des 3 désoxystéroïdes.
Le 17 α-Allyl-Oestrénol a été étudié expérimentalement par MADJEREK (en 1960) et, commercialisé sous l'appellation de GESTANON.

Activité gestagène :

- D'après MADJEREK, ce produit maintient per os, chez la ratte castrée : 2,4 % des foetus à la dose de 5 mg par animal et 40, 9 % à celle de 10 mg par animal, par jour.

- Selon SCHOLER (1962) on a un maintien de la gestation chez la ratte de 10 % des foetus à la dose de 0,625 mg par animal par jour:

. 26,6 % à celle de 1,25 mg, par animal, par jour

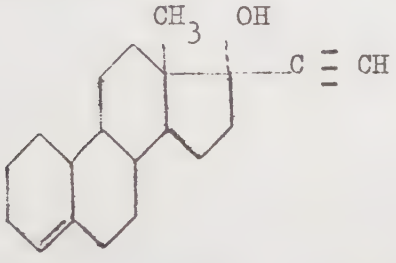
. 41,3 % à celle de 2,5 mg, par animal, par jour

et de .100 % à celle de 200 mg par animal par jour.

Pouvoir tératogène.

JOST et Mademoiselle MOREAU ont montré, en 1963, que l'Allyl Oestrènol administré par voie sous-cutanée, et plus encore buccale, est susceptible de troubler le développement génital des foetus femelles de ratte castrée et surtout entière.

2 - Le 17 α Ethinyl-Oestrènol



Commercialisé sous le nom d'ORGAMETRIL.
Ce stéroïde est encore appelé LYNOESTRENOL
Il est associé au 3-méthyl-éther de l'éthinyl-oestradiol dans le LYNDIOL.

Activité gestogène et pouvoir tératogène .

Ce corps se rapproche des 3-Oxystéroïdes par ses propriétés et a les mêmes limites d'emploi, c'est-à-dire que, n'assurant pas le maintien de la gestation et ayant une action virilisante sur les foetus femelles, cette hormone ne peut être utilisée pour le traitement des menaces d'avortement et son emploi en pratique gynécologique doit se faire en dehors de toute grossesse.

3 - Conclusion sur les 3 désoxystéroïdes.

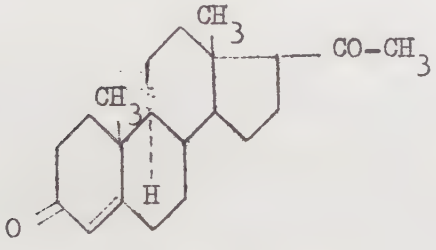
Si les 17 Allyl Oestrènol est gestogène, le Lynoestrènol ne l'est pas. De toute manière, tous deux sont tératogènes et, de ce fait, ne peuvent être utilisés dans les grossesses menacées d'interruption.

II - LES RETROSTEROIDES

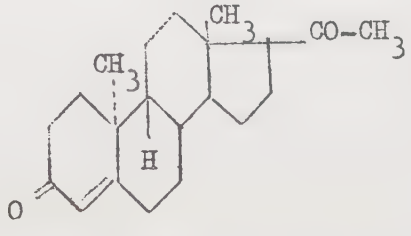
Ce sont des dérivés du stéréo-isomère 9-β-10-α de la Progestérone.

1 - La rétro-progestérone :

Mise au point, en 1960, par WESTERHOF et RUTINK, la rétro-progestérone diffère de la progestérone, par la position cis (β) de l'hydrogène fixé sur le carbone 9, au lieu de la position trans (α) et par la situation trans (α) du groupement méthyle fixé sur le carbone 10, au lieu de la position cis (β).



Progestérone



Rétro-Progestérone

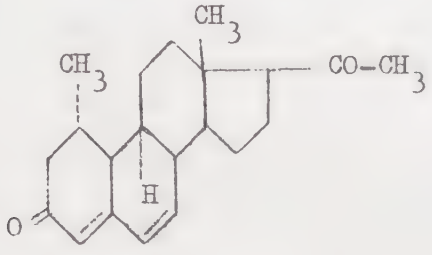
Cette inversion spatiale, à l'exclusion de tout autre modification, suffit à rendre la progestérone plus efficace, par voie parentérale, et efficace par voie buccale.

Cependant, si la Rétro-Progestérone est, par voie sous-cutanée, six fois plus active que la progestérone, elle est dix fois moins active par voie orale que la Progestérone sous-cutanée (SCHOLER, 1960).

Le gain est beaucoup plus appréciable avec certains dérivés de la Rétro-Progestérone.

2 - La 6-Dehydro-Rétro-Progestérone .

C'est une rétro-progestérone porteuse d'une double liaison 6-7. Elle est encore appelée : Dydrogestérone ou Isoprégnènone et, est commercialisée sous l'appellation DUPHASTON



Activités gestogène .

Selon JOST (1963) avec l'Isoprégnènone, donnée par voie sous-cutanée et chez la lapine , on a trois maintiens sub-totaux de la gestation sur trois animaux, à la dose de 5 mg par animal et par jour, mais aucun résultat n'est obtenu à celle de 0,5, 1 ou 2 mg par jour. Elle n'est donc pas plus puissante que la progestérone.

D'après le même auteur, toujours chez la lapine, mais par voie orale, elle favorise trois maintiens quasi-totaux, sur trois avec 200 mg par jour e trois maintiens totaux sur trois, avec 400 mg par jour. Par contre, elle échoue aux doses de 5-20 et 30 mg par jour.

Chez la ratte, l'Isoprégnènone donne par voie sous-cutanée :

- quatre maintiens sub-totaux, sur quatre animaux, avec 0,625 mg par jour (SCHOLER, en I962),

par voie buccale, aucune gestation n'a pu être maintenue avec une dose de 40 mg par jour, par animal (SCHOLER, I962, JOST, I963). Cependant, on assure un maintien quasi-total si l'on adjoint à 0,625 mg de déhydro-rétro-progestérone, 0,5 ou 1 microgramme d'Ethinyl-Oestradiol.

Pouvoir tératogène.

La dydrogestérone n'est pas virilisante pour les foetus issus de rattes entières, par voie sous-cutanée (SCHOLER et VACHTER, en I96I) ni pour ceux issus de rattes castrées (MAROIS en I962).

Selon JOST (1963), elle ne modifie pas non plus, par voie orale, les foetus de rattes entières.

Le même auteur a montré qu'elle n'est pas virilisante pour les foetus de lapine entière, qu'elle soit administrée par voie orale ou sous-cutanée.

Conclusion :

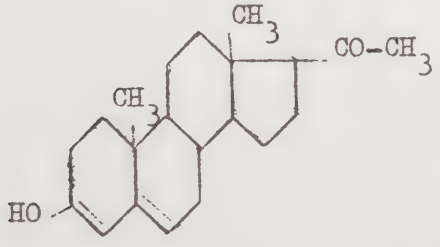
La 6 Dehydro-Rétro-Progestérone est gestogène, bien que les doses administrées doivent être assez importantes. Comme, de plus, elle n'induit pas d'effet tératogène sur les foetus, la 6 Déhydro-Rétro-Progestérone a été utilisée dans les menaces d'avortement et, jusqu'ici, aucun incident n'a été noté.

oOo

III - LES ETHERS ENOLIQUES DE STEROIDES

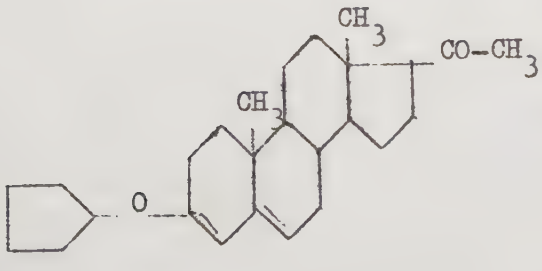
C'est en I960, qu'ERCOLI et GARDI de la firme italienne VISTER, synthétisèrent les éthers énoliques de la progestérone et de la 17 α acétoxy-progestérone.

Par voie sous-cutanée, tous ces éthers sont nettement moins actifs que la progestérone mais, par voie orale, ils sont beaucoup plus actifs, l'efficacité décroissant, généralement, lorsque la chaîne latérale comporte plus de sept atomes de carbone.



Forme énolique de
la Progestérone

1 - Ether-cyclo-pentyl-Enolique de la progestérone



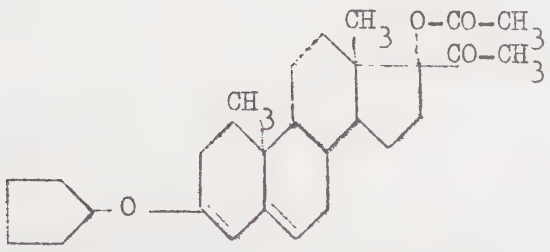
Activité gestogène

per os, ce corps a une activité sensiblement égale à celle de la progestérone sous-cutanée (ERCOLI, I960).

Pouvoir tératogène :

L'éther cyclo-pentyl-énolique de la progestérone est dépourvu d'activité virilisante sur les foetus femelles.

2 - Ether cyclo-pentyl-énolique de la 17 α acétoxy-progestérone



Comme le précédent, ce produit assure le maintien de la gestation et n'a aucune activité tératogène.

Conclusion sur les ETHERS ENOLIQUES des STEROIDES :

Ce sont des progestatifs de synthèse intéressants.

Ils ont les mêmes indications que la dydrogestérone ("DUPHASTON") Mais , à notre connaissance, ces deux produits ne sont pas commercialisés.

oOo

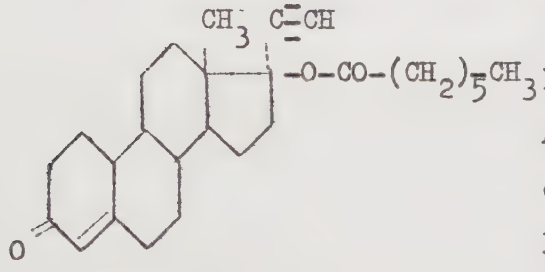
IV - LES ESTERS DE STEROIDES

La quatrième grande famille de progestatifs de synthèse est celle des esters de stéroïdes.

A - ESTERS à action retard :

C'est l'allemand JUNKMANN, qui le premier, en 1954, a découvert l'action retard des esters de la 17 α-hydroxy-progestérone et de la 19 nor-testostérone, toutes deux porteuses d'un OH un C_{17}.

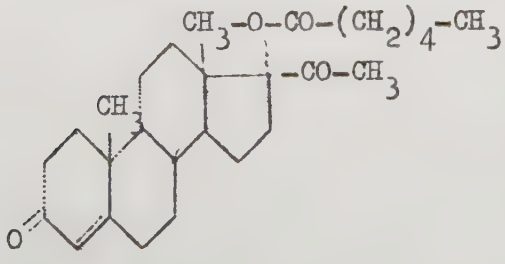
1 - L'oenanthate d'Ethinyl-nortestostérone :



Ester de la 19 nortestostérone, ce produit offre les mêmes inconvénients que les Norstéroïdes en général :
Absence de pouvoir gestogène véritable et présence d'une action virilisante sur les foetus femelles.

Ce qui l'exclut du nombre des produits proposés pour le traitement des avortements.

2 - Le 17 α Caproate d'Hydroxyprogestérone



Ce stéroïde est commercialisé sous le nom de "Progestérone Retard".

Activité gestogène :

Cette progestérone retard maintient très bien la gestation chez les animaux castrés.

ALLEN et WU réussissaient à mener à terme la gestation d'une lapine castrée, avec une dose de 2 mg par animal et par jour (1959). Tandis que ROBEY et ses collaborateurs (1960) ont obtenu le maintien de la gestation chez la lapine et chez la ratte avec le produit sous-cutané.

Pouvoir tératogène :

Au point de vue tératogène, SUCHOWSKY et JUNKMANN, en I960, ont montré que la progestérone retard est démunie d'action masculinisante.

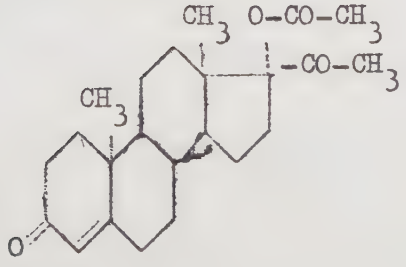
Conclusion :

C'est donc un excellent gestogène employé avec succès en pratique humaine, mais c'est un progestatif qui n'agit que par voie intra-musculaire.

A cette condition, on obtient par une seule injection une charge en progestérone avec un effet prolongé qui se maintient durant dix à quinze jours.

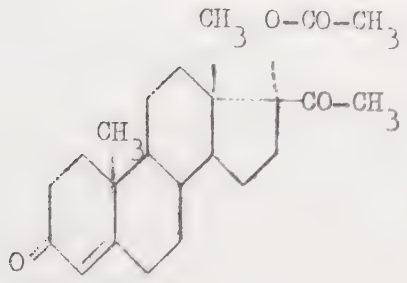
3 - Acétate de 17 α hydroxy-progestérone

ou 17 α Acétoxy-progestérone :



c'est un progestatif vendu aux Etats Unis sous le nom de PRODOX. C'est un puissant inhibiteur de l'ovulation, mais il ne maintient pas la gestation (SAUNDERS et ELTON, I959, expériences sur la ratte castrée bien qu'il soit dépourvu d'effet masculinisant (SUCHOWSKY et JUNKMANN, I960).

B - La 6 α Méthyl-17 α Acétoxy-progestérone



Cette substance encore appelée Medroxy-progestérone ou Méthylprégnone est vendue sous le nom de FARLUTAL, en France.

Action gestogène :

Elle maintient par voie sous-cutanée, la gestation chez la lapine et chez la ratte à des doses nettement inférieures à celles de la progestérone (SAUNDERS et ELTON, 1959) et aussi per os.

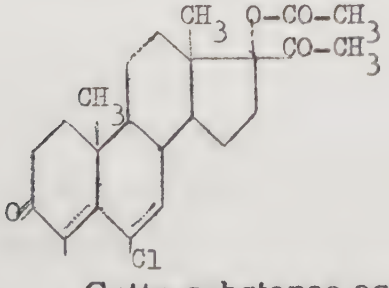
Pouvoir tératogène :

La 6 α méthyl-17 α-acétoxy progestérone est aussi masculinisante sur les foetus de rat, par voie sous-cutanée, que le propionate de Testostérone (SUCHOWSKY et JUNKMANN, en 1960) (REVESZ et ses collaborateurs, SUCHOWSKY et JUNKMANN, en 1961).

Conclusion :

Cette activité masculinisante contre indique son emploi dans les menaces d'avortements.

La 6-Chloro-6 déhydro - 17 α Acétoxy progestérone :



Ce sont RINGOLD, BATRES et leurs collaborateurs qui ont mis au point la 6-chloro-6 déhydro-17 α Acétoxy-progestérone, encore appelée CHLORMADINONE.

Cette substance assure par voie sous-cutanée et même per os, le maintien de la gestation chez la lapine castrée avec, pour une activité égale à celle de la progestérone sous-cutanée, une dose de :

- 10 à 25 fois moindre en sous-cutanée
- 2 à 6 fois moindre par voie buccale

Pouvoir tératogène :

De plus, ce nouveau progestatif de synthèse n'a aucun effet tératogène chez les foetus des animaux utilisés à l'expérimentation.

Conclusion :

C'est donc un gestogène parfait, qui, de plus, est actif par voie orale à des doses inférieures à celles que nécessiterait l'emploi de la progestérone par voie sous-cutanée, pour la même expérience.

oOo

En résumé :

L'étude des différents progestatifs de synthèse permet de conclure que :

1 - les progestatifs de synthèse dérivés de la testostérone sont en général de mauvais gestogènes (sauf pour l'oenanthate d'Ethinyl Nortestostérone. Ils sont tous virilisants. Il est donc impossible de les utiliser dans le traitement des menaces d'avortement.

2 - Par contre, le 17 α-coproate d'hydroxy-progestérone ou Progestérone retard, est un excellent gestogène, doté d'un effet "retard" intéressant, mais son utilisation ne peut se faire que par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

3 - Seule la 6 déhydro-rétro-progestérone et la chlormadinone permettent le maintien de la gestation par voie parentérale et par voie orale. Mais, pour le même résultat, il faut des doses beaucoup plus importantes, avec le premier stéroïde (voir tableau II).

	Produit utilisé	Activité gestogène	Pouvoir tératogène	Elimination sous forme de Prégnandiol	Utilisation dans traitement des me naces d'avortemen
NORSTEROIDES	I7 α-méthyl Nostestostérone "ORGASTERON"	mauvais gestogène	+	0	non
	I7 Ethinyl Nortestostérone "NORLUTEN"	non gestogène	+	0	non
	I7 Ethyl Nortestostérone "NIVELAR"	mauvais gestogène	+	0	non
	I7 α-Ethinyl-5-IO Oestrénolone "ENIDREL"	non gestogène	+	0	non
	I7 α-Ethinyl Oestrénol "LYNDIOL	non gestogène	+	0	non
	I7 α-Allyl Oestrénol "GESTANON"	gestogène moyen	+	0	non
Esters énoliques de stéro.	6 déhydro-rétro-progestérone "DUPHASTON"	gestogène	0	0	oui
	Ether cyclopentyl-énolique de la progestérone	gestogène per os	0	+	possibles, mais non commerciali
	Ether cyclopentyl-énolique de la I7α-acétoxy-Progestérone	gestogène per os	0	+	possible, mais non commerciali
ESTERS DE STEROIDES	Denanthate d'Ethinyl nortestostérone	mauvais gestogène	+		non
	I7 α-caproate d'hydroxyprogestérone ou "progestérone retard"	excellent gestogène uniquement par voie sous-cutanée	0		oui
	I7 α-acétoxyprogestérone "PRODOX"	0	0		non
	6 α-méthyl-I7 acétoxyprogestérone "FARLUTAL"	gestogène	+		non
	6 chloro-6 déhydro I7 α-acétoxyprogestérone ou "CHLORMADINONE"	gestogène actif par voie sous cutanée et par os	0	0	oui

ACTIVITE GESTOGENE CHEZ LA LAPINE CASTREEE

Produit et voie d'administration	Dose quotidienne en mg par animal	Activité Gestogène
Progestérone sous-cutanée	3 mg	1
I7 α-Caproate d'hydroxyprogestérone retard sous-cutanée	2 mg	I,5
6-déhydro-rétro progestérone sous-cutanée buccale	5 mg 200 mg	0,6 0,0I5
Chlormadinone sous-cutanée buccale	0,25 mg 0,75 mg à 1 mg	I0 à 25 2 à 6

ETUDE DE LA CHLORMADINONE

△6, 6-Chloro - 17 α-Acétoxyprogestérone

Cette étude a été conduite aux Laboratoires d'Histologie et d'Embryologie de TOURS, puis de RENNES, sous la Direction du Professeur CHAMBON, sur des femelles de lapin et de rat, à la fois par voie sous-cutanée et par voie orale.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Les méthodes d'études des progestatifs de synthèse chez l'animal sont extrêmement nombreuses.

Quand on expérimente de tels corps, on doit non seulement rechercher leurs actions progestogène, mais également les autres propriétés, c'est à dire, leurs activités anti-ovulatoire, anti-gonadotrope, anti-oestrogène, androgèno-anabolisante; corticoïde, tératogène et toxique.

Mais pour notre sujet, nous insisterons essentiellement sur les activités progestérone, gestogène et tératogène de la CHLORMADINONE, sans pour autant oublier les autres propriétés, dont nous citerons les résultats des expérimentations faites.

I - ACTIVITE PROGESTOGENE

A - Méthode d'études

Les méthodes d'études de l'activité progestogène d'un progestatif sont nombreuses, cependant, les plus utilisées sont :

- le test du déciduome traumatique de LOEB (1908)
- les tests de la dentelle endométriale, dont le plus connu est le test de CLAUBERG (1930)
- le test de l'installation de la gestation.

Test du déciduome traumatique de LOEB (1908)

Il se pratique actuellement sur des souris femelles de 20 à 25 g. ou sur des rattes de 200 à 250 g.

Il ne peut être aisément pratiqué chez la lapine, le déciduome traumatique requérant, dans cette espèce, la présence simultanée d'oestrogènes (CHAMBON, 1949 et 1955).

Pour l'expérimentation de la CHLORMADINONE, des rattes albinos de souche WISTAR, de 230 g environ, ont été castrées bilatéralement en oestrus, et ont reçu aussitôt, le traitement quotidien. Le quatrième jour de celui-ci, un traumatisme endométrial a été réalisé, par passage d'un fil au travers d'une corne utérine.

Quatre jours plus tard encore, les animaux ont été sacrifiés et les déciduomes éventuellement développés autour du fil, ont été dénombrés, mesurés et prélevés, pour étude histologique.

Test de CLAUBERG

Ce test utilise la lapine impubère, pesant 700 à 1.000 g.

L'animal est traité quotidiennement avec deux microgrammes de monobenzoate d'oestradiol, par voie sous-cutanée, ceci pendant huit jours.

La chlormadinone est ensuite administrée deux fois par jour, pendant cinq jours . Le test est basé sur l'apparition de la dentelle utérine.

L'intensité de la réaction est exprimé par l'échelle ; 0, +1, +2, +3, +4 (cotation de Mac PHAIL).

La dose totale nécessaire pour produire une transformation définitive de l'endomètre est prise comme unité.

Celle-ci correspond à 0,75 mg de progestérone.

Test de l'installation de la gestation

Ce test est basé sur le fait que chez la lapine castrée deux jours après le coît, et traitée dès la veille de la castration par la progestérone, le nombre d'oeufs implantés huit jours après le coît, est entre certaines limites, proportionnel aux doses de progestérone utilisée.

B - Résultats :

1 - Chez la lapine

En tête du tableau ci-après, qui résume les résultats acquis, nous trouverons les données obtenues avec la progestérone qui sert de comparaison.

Pour l'expérimentation de la Chlormadinone, un minimum de trois lapines par dose de produit a été utilisé, portant le nombre total à quarante trois femelles.

Il ressort de ces résultats que la Chlormadinone, par voie sous-cutanée, jouit d'une très haute activité progestérone, quinze à trente fois

supérieure à celle de la progestérone, et d'une activité proportionnelle aux doses, comme c'est le cas pour l'hormone naturelle.

Par voie buccale, les résultats sont moins réguliers, ce qui tient vraisemblablement aux irrégularités de dosage, inévitables par cette voie.

La Chlormadinone est de trois à dix fois moins active par la bouche, qu'en injection. Elle n'en reste pas moins, dans l'ensemble, plus active per os que la progestérone par voie sous-cutanée.

2 - Chez la ratte

Par voie sous-cutanée, la Chlormadinone se révèle au moins aussi active que la progestérone, sur le déciduome traumatique, si l'on tient compte du fait que la progestérone, à la dose de 0,25 mg, en une injection par jour, est inactive et qu'il faut la répéter en trois fois, pour obtenir un effet.

Par voie buccale, les doses requises sont environ douze fois supérieures, mais la Chlormadinone est encore active, alors que la progestérone ne l'est pas par cette voie.

Précisons que les déciduomes observés, ont une structure parfaitement normale, et ne se distinguent en rien de ceux réalisables avec l'hormone naturelle.

ACTIVITE PROGESTOGENE CHEZ LA RATTE

Produit et voie d'administration	Dose quotidienne en mg par animal	Pourcentage de déciduomes	Taille moyenne des déciduomes en mm	Activité progestogène
Progestérone sous-cutanée	0,10 0,25 0,50	0 50 100	0 3,25 4,50	1
Chlormadinone sous-cutanée	0,10 0,25 0,50	0 40 100	0 3,00 4,25	1
Chlormadinone buccale	1 3 6	0 40 100	0 3,50 4,50	1/12e

ACTIVITE PROGESTOGENE CHEZ LA LAPINE

Produit et voie d'administration	Dose quotidienne en mg par animal	Nombre moyen d'oeufs implantés	Développement de la dentelle endométriale	Activité progestogène
Progestérone sous-cutanée	0,50 0,75 I,00 I,25 I,50 5,00	0,5 I,2 3,8 6,7 7 8,5	+ +	I
Chlormadinone sous-cutanée	0,0I25 0,0I20 0,0500 0,0750 0,I000 0,2500	0 I,7 3,3 4,7 7 8	+ + + + à + + + + + + + + + + + + + + + + + +	I5 à 30
Chlormadinone	0,I25 0,250 0,500 0,750 I,000 2,500	0,7 2,7 3 8,3 5,7 6,3	+ + + + + + à + + + + + + + à + + + + + + + + + + + + + + + + +	2 à 6 pour les doses inférieures ou égales à 0,75 mg

II - ACTIVITE GESTOGENE

A - Méthodes d'études :

Pour l'étudier, on apprécie la capacité de la Chlormadinone à assurer le maintien de la gestation chez des animaux castrés.

1 - Chez la lapine

On a utilisé des lapines qui ont servi au test de l'installation de la gestation.

Après avoir noté le nombre d'ovo-implantations, lors de la vérification du huitième jour, les animaux sont ensuite refermés.

Le traitement a été continué, mais à doses plus élevées, le maintien normal de la gestation réclamant plus de progestérone ou de gestogène, en général , que son installation.

Les femelles ont été enfin sacrifiées au voisinage du terme, vers le vingt huitième, trentième jour, car l'administration de progestatifs, comme de progestérone est susceptible de s'opposer à la parturition (ALLEN et CORNER, 1930 - COURRIER et KEHL, 1933).

Les placentas non embryonnés, témoignant d'un maintien partiel de la gestation, et les foetus ont été alors dénombrés mesurés et pesés.

2 - Chez la ratte

Bien que le maintien de la gestation chez la ratte soit un mauvais test (la progestérone à elle seule, ayant beaucoup de mal à l'assurer - CHAMBON

et Mademoiselle LEPREIN, en 1955) l'activité de la Chlormadinone a été, néanmoins, explorée par ce moyen devenu classique.

Des rattes WISTAR, gestantes, de 240 g environ, ont été ovarectomisées, le huitième jour après le coït, date à laquelle peuvent être facilement comptés les points d'implantation ovulaire, dans les cornes utérines.

Le traitement , par voie parentérale ou orale, a été aussitôt institué jusque vers le vingt et unième jour, soit jusqu'à l'approche du terme.

Les femelles ont été alors sacrifiées. Les placentas et les foetus vivants ou morts depuis peu, comptés, mesurés et pesés.

Le nombre d'ovo-implantations étant connu, les résultats ont été exprimés en fonction de ce nombre .

RESULTATS

1 - Chez la lapine

A titre de comparaison, nous avons indiqué dans le tableau les résultats enregistrés avec la progestérone.

Vu le nombre variable d'oeufs implantés au départ, nous avons donné les résultats en pourcentage, par rapport à ce dernier.

Soulignons que la mention "foetus normaux" concerne uniquement des foetus vivants, développés normalement, en taille et en poids, et ne présentant aucune anomalie sexuelle ou autre.

Par voie sous-cutanée, la Chlormadinone se révèle donc avoir une activité gestogène élevée, là encore, de 10 à 25 fois supérieure à celle de la progestérone.

Par voie buccale, la Chlormadinone est moins efficace, mais possède encore une activité gestogène très supérieure à celle de la progestérone parentérale.

La dose quotidienne permettant de suppléer complètement les deux ovaires de lapine, pendant toute la durée de la gestation, se situe entre 0,70 mg et 1 mg , alors que 5 mg de progestérone ne permettent qu'une survie de 83 % des embryons.

2 - Chez la ratte

Seuls ont été retenus comme foetus à terme, les foetus de développement statural et pondéral normal.

Certains parmi les foetus vivants, aussi bien que parmi les morts, étaient plus ou moins déformés par compression, mais le phénomène est courant chez la ratte gestante en état d'insuffisance progestéronique.

Par voie sous-cutanée, la Chlormadinone a donc, sur le maintien de la gestation chez la ratte, à peu près la même activité que la progestérone.

Si l'on tient compte du poids des animaux, cette activité est nettement inférieure avec l'hormone naturelle, qu'avec la Chlormadinone.

Par voie buccale, ce produit est moins efficace, mais le demeure, alors que la progestérone ne l'est plus.

ACTIVITE GESTOGENE CHEZ LA LAPINE

Produit et voie d'administration	Dose quotidienne en mg par animal	Pourcentage de foetus à terme	Pourcentage de placentas non embryonnés	Activité gestogène
Progestérone sous-cutanée	0,75	20°/o normaux	0	1
	I,00	25°/o normaux	0	
		6,2°/o coelosomiens		
	2,00	22,7°/o normaux	36,4°/o	
	3,00	85,7°/o normaux	0	
		83,3°/o normaux	0	
Chlormadinone sous-cutanée	0,I0	0	I00 °/o	I0 à 25
	0,20	70°/o normaux	30 °/o	
	0,25	I00°/o	0	
	0,30	I00°/o	0	
Chlormadinone buccale	0,25	0	90 °/o	2 à 6
	0,50	33,3°/o normaux		
		11,1°/o acéphale	0	
	0,75	84 °/o normaux	I6°/o	
	I,00	I00°/o normaux	0	

Le foetus acéphale observé avec la dose réduite de 0,5 mg par jour de Chlormadinone per os, ne peut être considéré comme le résultat d'une intervention tératogène de ce produit. Des foetus porteurs de monstruosités se voient aussi chez les lapines castrées, ayant reçu des doses insuffisantes de progestérone. (confèr. au Coelosomien , observé avec 1 mg, par jour de progestéro par COURRIER et JOST, en I939).

ACTIVITE GESTOGENE CHEZ LA RATTE

Produit et voie d'administration	Dose quotidienne en mg par animal	Pourcentage de foetus à terme	Pourcentage de placentas non embryonnés	Activité gestogène
Progestérone sous-cutanée	I,0	I5,4 morts	32,7	
	I,5	(20,7 vivants (I,7 morts	37,9	
	2,0	(20,8 vivants (8,3 morts	60,4	
	3,0	(33,3 vivants (2 morts	37,2	
	6,0	66,7 vivants	0	
Chlormadinone sous-cutanée	I,0	5,4 vivants	5,4	
	I,5	(I2 vivants (4 morts	32,0	
	2,0	(I6,2 vivants (2,7 morts	27,0	1
	3,0	I8,I vivants	30,3	
	6,0	(57,6 vivants (3,8 morts	I7,3	
Chlormadinone buccale	6	0	I7,4	
	9	2,9vivants	4I,I	
	I2	(I6,7 vivants (8,3 morts	4I,7	I/4 à I/I8e
	I8	(55,6 vivants (I,7 morts	22,8	
	36	(I2,8 vivants (7,7 morts	6I,5	

III - ACTIVITE ANTI-OVULATOIRE

L'activité inhibitrice de la Chlormadinone sur l'ovulation a été appréciée chez la lapine.

La dose de Chlormadinone entraînant le blocage de l'ovulation dans 80 % des cas (dose minima efficace) est de 0,05 mg par voie orale, alors que, pour la progestérone, cette dose anti-ovulatoire est de 1 à 2 mg par voie sous-cutanée et, pour le noréthynodrel, de 0,5 mg per os.

La Chlormadinone peut donc être considérée comme quatre à dix fois plus active, par voie orale, que le Noréthynodrel et comme huit à quarante fois plus active, par voie orale, que la progestérone par voie sous-cutanée.

Cette activité de la chlormadinone se retrouve en injections sous-cutanées, alors qu'elle disparaît, par cette voie, pour le Noréthynodrel.

En conclusion :

La Chlormadinone , qui est le plus actif per os des anti-ovulatoires actuellement connus, est encore un des plus actifs en injection.

oOo

IV - ACTIVITE ANTI - GONADOTROPE

L'activité anti-gonadotrope de la Chlormadinone a été évaluée chez le rat blanc de souche WISTAR, par la méthode de la parabiose, entre mâle impubère castré et femelle immature entière.

Les résultats obtenus ont montré que les mâles traités étaient bien en état de carence androgénique. Les femelles présentaient, par rapport à celles des couples témoins non traités, une nette diminution du poids des ovaires et de l'utérus et une absence de corps jaune ovarien.

Ainsi, la Chlormadinone a une activité anti-gonadotrope indéniable chez le rat, tant par voie orale que par voie parentérale.

oOo

V - ACTIVITE ANTI-OESTROGENIQUE

L'activité anti-oestrogénique de la Chlormadinone a été appréciée chez des rattes impubères, par le test de quatre jours de LAUSON (1939).

Certaines n'ont reçu aucun traitement, d'autres cinq microgrammes d'oestrone par jour, durant trois jours, d'autres enfin, les mêmes doses d'oestrogène par jour, en même temps que des doses variables de Chlormadinone.

L'ouverture vaginale a continué à se produire dans 100 % des cas, malgré l'adjonction de Chlormadinone à l'oestrone.

Mais le poids de l'utérus, déjà abaissé par 0,05 mg de Chlormadinone sous-cutanée et , 0,5 mg buccale, l'a été nettement pour les dosses supérieures par les deux voies.

Cette activité anti-oestrogène de la Chlormadinone paraît être , par voie sous-cutanée, beaucoup plus forte que celle de la Progestérone , au moins autant que celle de la 17 α méthyl, de la 17 α-éthyl et de la 17 α-éthinyl - 19 Nortestostérone, qui sont les stéroïdes ayant l'activité anti-oestrogène la plus élevée chez les souris (DORFMAN , 1961).

Par voie buccale, bien que nettement supérieure à celle de la progestérone, elle semble plus faible que celle de ces derniers produits.

oOo

VI - ACTIVITE OESTROGENE

L'activité oestrogène a été recherchée selon les mêmes modalités employées pour mettre en évidence l'activité anti-oestrogénique, mais le C S 1440 a été administré seul, sans adjonction d'oestrone.

Il n'a pas été possible de déceler le moindre signe d'activité oestrogénique chez la ratte après trois jours d'administration de doses variant de 1 à 5.000 microgrammes.

La Chlormadinone donnée per os à la ratte impubère, à raison de 5 mg par jour, ne provoque , ni ouverture du vagin, ni croissance appréciable de l'utérus.

L'absence d'activité oestrogénique de la Chlormadinone explique en partie que ce produit ne soit pas plus efficace dans le maintien de la gestation chez la ratte, laquelle comporte normalement la participation d'oestrogènes ovariens en synergie avec la progestérone.

oOo

VII - ACTIVITE ANDROGENO-ANABOLISANTE CHEZ LE RAT

L'activité androgène-anabolisante a été recherchée par le test des dix jours, sur le rat immature et castré.

Aucune modification significative n'a pu être mise en évidence sur l'accroissement pondéral des vésicules séminales et, si la Chlormadinone est douée de quelque activité sur la prostate ou le releveur de l'anus du rat, elle est très faible, plus faible que celle d'une dose cent fois moindre de testostérone, et cela pour une quantité de Chlormadinone qui, par voie hypodermique, est près de trente fois supérieure à la dose progestative et de trois fois supérieure à la dose gestative maxima, expérimentées chez la ratte.

oOo

VIII - ACTIVITE FEMINISANTE, MASCULINISANTE ET TERATOGENE EN GENERAL

A - Animaux castrés

1 - Chez la lapine

Au cours de l'expérience sur le maintien de la gestation chez la lapine castrée, un foetus acéphale, comme nous l'avons vu, a été observé, lorsque l'expérimentation a été faite, avec une dose de 0,5 mg par jour et par animal, administrée per os.

Nous avons écrit qu'il ne fallait pas le considérer comme le résultat d'un effet tératogène du produit, car des foetus porteurs de monstruosités ont été remarqués lorsque les lapines castrées recevaient des doses de progestérone insuffisantes.

Tous les autres foetus , soit cinquante cinq foetus des deux sexes, nés au cours de cette expérience, ont été étudiés.

Leurs testicules et ovaires, leurs canaux de WOLFF et de MULLER, leurs vésicules séminales, les ébauches prostatiques, les bourgeons génitaux ont été examinés histologiquement.

Aucune anomalie sexuelle n'a été mise en évidence, aux doses utilisées de Chlormadinone.

Par ailleurs, le "SEX RATIO" a été normal ; il y avait 51 % de mâles pour 49 % de femelles.

Signalons que les glandes mammaires des mères castrées et maintenues en gestation par la Chlormadinone étaient, à terme, normalement développées, pleines de secrétions.

2 - Chez la ratte castrée

De même , dans les expériences faites avec les rattes castrées, aucun foetus n'a été trouvé porteur de malformation sexuelle.

Les glandes génitales, les voies génitales, les annexes et l'appareil génital externe, à l'examen , n'avaient présenté aucune anomalie.

Le "SEX RATIO" a été également normal. Il a été trouvé 52 % de mâles pour 48 % de femelles sur les soixante quinze foetus examinés. Les glandes mammaires des mères étaient correctement développées.

B - Animaux entiers et gestants

1 - Chez la lapine

Aucune modification n'a été relevée, aussi bien au niveau de l'appareil génital des foetus, qu'au niveau des ovaires des lapines. Par ailleurs, le sex ratio était normal.

La seule remarque à faire, était l'existence d'une certaine proportion de morts embryonnaires (36,7 %) , chez les lapines entières et traitées avec une dose de 0,75 mg par jour et par animal. Pour ce qui est de 1 mg et de 2,5 mg, le pourcentage d'oeufs n'atteignant pas le terme de leur évolution, n'est pas plus grand que chez les lapines témoins.

2 - Chez la ratte

La Chlormadinone n'entraîne pas de mortalité embryonnaire anormale. Elle ne lèse pas les corps jaunes maternels. Les foetus femelles ne présentaient aucune masculinisation. Quant aux foetus mâles, la Chlormadinone détermine une petite action féminisante, malgré l'absence de pouvoir oestrogène. Il s'agirait d'un effet anti-androgéne par compétition au niveau des récepteurs, mais cette action ne se manifeste qu'avec des doses qui, transposées à une femme de soixante kilos, seraient comprises entre 5.000 et 10.000 mg; soit 1000 à 5000 fois plus que la dose thérapeutique.

oOo

IX - ACTIVITE CORTICOIDE

Aux doses de 0,4 à 1,4 mg par jour et par voie sous-cutanée, la Chlormadinone ne présente qu'une très faible activité anti-inflammatoire, beaucoup plus faible que celle de 0,5 mg par jour d'Hydrocortisone.

En ce qui concerne le métabolisme des électrolytes, elle provoque, par voie parentérale, une élimination plus faible de sodium, qui tend à revenir à la normale en trois jours.

De même, l'excrétion potassique est augmentée, nettement moins, toutefois, qu'avec la désoxycorticostérone.

Ceci rejoint les travaux de STUCKI et de MEYER sur la faible activité anti-inflammatoire de la progestérone.

oOo

X - ACTIVITE ANTI-CORTICOTROPE

Elle a été étudiée par le Professeur QUILICHINI, sur les surrénales de vingt deux rats.

La Chlormadinone à la dose de 0,2 ou de 1 mg par jour, par voie parentérale, a provoqué une faible diminution du poids de surrénales.

oOo

ETUDE TOXICOLOGIQUE

I - TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë de la Chlormadinone a été étudiée par le Professeur QUILICHINI, tant sur le rat que sur le lapin.

1 - Chez le rat

La Chlormadinone a été administrée tant par voie buccale qu'en injections sous -cutanées, à des doses allant jusqu'à 410 mg par kilo de poids animal.

Les animaux testés ont tous bien supporté ces doses, sans le moindre trouble pendant et après l'injection.

2 - Chez le lapin

La dose de 410 mg par kilo de Chlormadinone a été administrée par voie buccale et parentérale sans inconvénient, Aucun décès, aucun phénomène fâcheux n'ont été constatés pendant et après l'injection (dans les 48 heures).

II - TOXICITE SUBAIGUE

Cette étude a été réalisée dans le laboratoire du Professeur CHAMBON, sur le lapin et sur le rat.

1 - Chez le lapin

Les expériences ont été menées d'abord sur des lapines entières et castrées, recevant quotidiennement 2-4 ou 8 mg par jour, pendant deux mois, puis sur des lapines entières et castrées traitées par 0, 8 mg par jour de Chlormadinone, pendant 1 mois. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

a - Aux doses de 2 - 4 ou 8 mg par jour, pendant deux mois, on remarque qu'il y a deux cas d'anémie macrocytaire et hyperchrome, mais , chez les témoins, une lapine présentait la même anémie.

Il y aurait plus souvent une modification de la formule blanche, avec lymphopénie.

b - Aux doses précitées, il existe une diminution de poids et de taille des surrénales, avec rétrécissement de la zone fasciculée alors que la zone réticulée s'élargit.

Par ailleurs, on note une accumulation de lipides soudanophiles dans les cellules de la fasciculée interne et de la réticulée, évoquant une inhibition de la corticosurrénale.

Mais il faut remarquer, que l'atrophie corticosurrénale est réversible après arrêt du traitement.

c - Par contre, à 0, 80 mg par jour, pendant un mois, ce qui correspondrait chez la femme de soixante kilos à l'injection de 5 mg par jour, pendant la durée d'une grossesse, aucun trouble n'est observé, en particulier, la corticosurrénale ne subit aucune modification.

2 - Chez le rat

a - Chez la jeune ratte entière, recevant 0, 002 à 0, 004 ou 0, 008 % de Chlormadinone pendant deux mois : il n'y a pas de décès, les courbes de poids sont

	Mortalité	Poids	Hématologie	Chimie	Anatomie	Histologie		
						Ovaires	muqueuse utérine	Corticosurrénale
Lapines entières recevant : 2-4 ou 8 mg par jour de CS I440	Néant	Prise de poids normale	anémie macrocytaire et hyperchrome chez 2 animaux Légère lymphopénie avec 4 et 8 mg/j	Urémie) glycémie) normales ni sucre ni albumine dans les urines	diminution de taille des surrénales	normaux	A 8 mg/j dilatation kystique des culs-de-sac de la muqueuse	- zone fasciculée diminuée - zone réticulée s'élargit - lipides soudanophiles dans les cellules de la fasciculée interne et de la réticulée
Lapines castrées recevant 2-4 ou 8 mg par jour de CS I440	Néant	Prise de poids normale	Modification de la formule blanche : polynucléaires lymphocytes	1 cas d'hyperglycémie avec 8 mg par jour	Atrophie inconstante des surrénales	normaux	dentelle endométriale	lipides soudanophiles dans la fasciculée interne et la réticulée
Lapines entières et castrées recevant 0,8mg par jour	Néant	Prise de poids normale	Normale	normale	légère baisse de poids des surrénales	normaux	normale	normales

identiques à celles de témoins, macroscopiquement et histologiquement, aucune modification n'a été constatée, en particulier au niveau de la surrénale.

b - Chez les rattes adultes, entières et castrées, traitées par 0,008 % , pendant un mois, le poids des surrénales diminue avec la Chlormadinone, mais également avec l'excipient utilisé.

Dans aucun cas la surrénale n'a présenté de lésion histologique ou histochimique évidente.

c - Chez les rattes adultes entières et castrées, traitées par 0,002 %, pendant deux mois ; on note une petite baisse du poids des surrénales, mais au point de vue histologique, les surrénales, les ovaires, l'utérus sont normaux.

Cette dose équivaudrait à l'absorption, pendant trois fois la durée de la gestation, de 150 mg par jour chez la femme adulte.

III - TOXICITE CHRONIQUE

1 - Chez la lapine

a - Lapines entières, traitées par 1-2 ou 4 mg par jour de Chlormadinone, pendant quatre à cinq mois.

Dans ce cas : la courbe de poids est superposable à celle des témoins

- En ce qui concerne l'hématologie : on note, ici aussi, une légère baisse du nombre des globules blancs, avec déséquilibre de la formule leucocytaire, en faveur des polynucléaires.
- L'urée sanguine et la glycémie sont normales : il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

- A l'examen des organes : les surrénales sont souvent plus petites et plus jaunâtre que chez les témoins.
- et au point de vue microscopique, il existe toujours une atrophie élective de la fasciculée et une dégénérescence lipidique de la fasciculée interne et de la réticulée.

b - Chez les lapines castrées, traitées par I - 2 ou 4 mg par jour de Chlormadinone, pendant quatre à cinq mois, nous observons les mêmes résultats que dans l'expérience précédente.

2 - Chez le rat

De jeunes rattes entière et castrées ont été traitées depuis l'âge de cinq semaines et pendant quatre mois (c'est-à-dire, pendant près de six fois la durée de la gestation dans cette espèce) à 0,001 - 0,002 et 0,004 % de Chlormadinone, aucun décès et aucune anomalie macroscopique ou microscopique n'ont été observés.

oOo

CONCLUSION

La Chlormadinone, par voie buccale, possède donc, chez la lapine, un pouvoir progestogène et gestogène nettement supérieur à celui de la Progestérone parentérale.

Chez le rat, ces propriétés sont au moins égales à la Progestérone.

Au cours de l'expérimentation, aucune modification de type androgèno-abolisant et, surtout, aucun effet masculinisant ou féminisant sur les foetus, n'ont été remarqués.

La Chlormadinone est, par ailleurs, bien tolérée. Au cours des traitements de longue durée, on note bien une atrophie surrénalienne, mais il semble que l'atteinte cortico-surrénalienne soit réversible avec l'arrêt du traitement.

oOo

OBSERVATIONS CLINIQUES

I - BUT DES ESSAIS CLINIQUES

Notre étude se proposait de préciser, dans le domaine de l'obstétrique la valeur de ce corps synthétique comme progestatif, le but principal étant d'obtenir le maintien de grossesses menacées d'interruption, la pathogénie étant supposée d'ordre hormonal.

II - CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Choix des malades :

Dans 14 cas, il s'agissait de malades menacées d'interruption de grossesse, entre le premier et le troisième mois de la grossesse. (Observations : I, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, II, 14, 13, 16, 17, 18).

Dans 3 cas ,il s'agissait de malades menacées d'interruption de grossesse entre le troisième et le sixième mois (observations : 4 - 10 - 15).

Dans un cas, il s'agissait d'un accouchement prématuré, au cours du septième mois (observation 12).

Nous avons essayé, chaque fois que cela fut possible, de préciser la perturbation de l'équilibre hormonal par des bilans que nous avons fait effectuer au Laboratoire du Professeur JAYLE, à Paris, et par des frottis vaginaux, que nous avons effectués, colorés et lus nous-mêmes, dans notre Laboratoire de la Clinique Obstétricale et Gynécologique du C.H.U. de REIMS, en admettant, avec GAUDEFROY PUNDEL et VAN MEENSEL, que l'Indice acidophilique et l'Indice pycnotique sont les témoins fidèles de l'équilibre gravidique harmonieux et que leur élévation au-dessus des taux normaux est un signe sûr de menace de fausse couche.

Enfin, après un temps d'administration variable, par la seule voie orale, des comprimés de CS 1440, nous avons essayé de déceler les modifications obtenues dans de nouveaux bilans hormonaux et sur de nouveaux frottis vaginaux.

Enfin, nous avons observé la suite des grossesses ainsi traitées et la possibilité d'effets secondaires sur la mère et sur l'enfant.

III - POSOLOGIE DE LA CHLORMADINONE

Dans nos essais , nous avons employé la Chlormadinone dans les conditions suivantes :

- 4 comprimés par 24 heures, soit 20 mg de produit actif, pendant des durées continues qui ont varié de un mois à quatre mois, quand les menaces d'interruption étaient confirmées par les résultats biologiques ou l'observation clinique.

- 2 comprimés par 24 heures, soit 10 mg de produit actif :
  - quand les menaces nous paraissaient moins accusées
  - non confirmées par les résultats biologiques
  - ou quand les menaces ou les résultats biologiques restaient améliorés pendant environ deux mois.

oOç

OBSERVATION I : menace d'avortement spontané.

Madame GOD... Vè pare - 25 ans - envoyée par le Docteur CORNETET, le 22.10.63, pour une grossesse de deux mois et demi - métrorragies depuis quatre jours. Le col est perméable - le cul de sac droit un peu douloureux. Sur la demande du couple, on essaiera de maintenir la grossesse.

Le 23.10.63 : les pertes de sang ont cessé :

1er frottis vaginal, le 23.10.63
(avant tout traitement)
Acidophilie env. 20 %
Pycnose 22 à 25 %
Naviculaires et superficielles basophiles.

1er bilan hormonal
(avant tout traitement)

Pregnandiol : 8,5 mg/24 h
Folliculine : 500 mcg/24 h
17 cétostéroïdes : 8,5 mg/24 h

Pr. JAYLE : Paris

Insuffisance de pregnandiol
Insuffisance de folliculine

La malade absorbe quatre dragées de CS 1440 à partir du 24.10.63.
L'état de menace d'avortement est cliniquement inapparent.

2e frottis vaginal, le 14.11.64
(après 21 jours de traitement)

Acidophilie : env. 60 %
pycnose : env. 20 %

Placards de naviculaires superficielles basophiles plicaturées.

La malade doit revenir le 24.11., pour un deuxième bilan. Elle doit continuer son traitement.

31.11.63 : elle revient seulement et expulse rapidement un oeuf de trois mois et demi, avec un petit foetus vivant.

Commentaires :

Les frottis et bilans avant tout traitement étaient très mauvais.

La malade a reçu un mois de traitement, mais sans doute ce dernier a-t-il été commencé trop tard et il s'est traduit par un échec.

Le col avait été noté comme très perméable. Le foetus était vivant, ce qui fait supposer qu'à la perturbation hormonale, s'est ajoutée une incontinence de l'isthme.

oOo

OBSERVATION II : Menace d'avortement spontané.

Mme ALEX... Ie pare

Entre le 23.10.63 : grossesse de trois mois
contraction depuis trois jours
cycles étaient très irréguliers.

1er frottis vaginal

23.10, avant tout traitement

- Acidophilie 7 à 8 %
- Basales superficielles et naviculaires dispersées .

1er bilan hormonal

le 23.10, avant tout traitement :

- Prégnandiol : 12 mg/24 h
- Folliculine : 4085 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 4,5 mg/24 h

Taux insuffisant de Prégnandiol pour une grossesse de trois mois.

Traitement : la malade reçoit quatre dragées par jour de CS 1440.

2e frottis vaginal

2.11.63, après huit jours de traitement

- superficielles basophiles - très gros noyaux
- acidophilie : 40 %
- pycnose : env. 10 %

La malade continue son traitement à raison de quatre dragées de CS 1440 par jour. On note encore quelques menaces, avec des contractions. Le 15.11.63 (après 21 jours de traitement) sont effectués :

3e frottis vaginal

15.11.63, après 21 jours de traitement

- placards de naviculaires
- acidophilie : 1 %
- pycnose : 5 à 6 %

2e bilan

25.11.63, après 30 jours de traitement

- Pregnandiol : 17 mg/24 h
- Folliculine : 9850 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 5 mg/24 h

Pr. JAYLE - Paris

Taux de Pregnandiol insuffisant encore

17 CS limite inférieure

Le traitement est continué (4 dragées par jour) . Le 29.11.63, la malade parait en plein travail d'interruption. On stoppe avec morphine et lispamol.

Le 14.1.64, encore une grande menace d'interruption, stoppée avec le lispamol. La malade restera ensuite au repos, allongée, car on s'est aperçu que le col est incontinent. Elle est enceinte, le 7.2.64, de sept mois et demi et absorbe 2 dragées par jour de CS 1440. On a demandé un 4e frottis pendant les grandes menaces d'interruption.

4e frottis vaginal

le 25.11.63, après 30 jours de traitement

- beaux placards de cellules naviculaires - quelques superficielles basophiles à gros noyaux plicaturés.
- acidophilie et pycnose nulles.

Nous demandons à un dernier frottis vaginal une confirmation de l'image du 25.11.63 :

5e frottis vaginal

le 14.1.64, après environ 3 mois de traitement

- placards de cellules naviculaires et superficielles basophiles avec tendance à la dispersion.
- acidophilie : 3 à 4 %
- pycnose : env. 30 %

Le 21 mars, cette malade accouche à terme d'un garçon de 3.300 g Cet enfant présente un ictère et un Coombs positif. La mère est 0/Rh+.

Trois exsanguino-transfusions sont effectuées.

Dans les suites, l'ictère disparait. L'enfant est absolument normal à la sortie.

Commentaires :

Cette observation est d'un grand intérêt. Cette malade était fortement menacée d'interruption au troisième mois , avec frottis et mauvais bilan.

Les menaces persistent encore après 24 jours et même 30 jours de traitement, par 4 comprimés par jour.

Le col etait incontinent et de nouvelles menaces graves sont constatées après deux mois et demi de traitement, alors que les frottis sont devenus normaux.

Cependant, la malade accouchera à terme.

Il semble que le succès soit imputable au CS 1440 administré pendant environ cinq mois.

oOo

OBSERVATION III

Mme BAUD... IIe geste

Le 6.11.63 , enceinte de deux mois et demi

Hémorragies depuis quelques jours

Contractions douloureuses

On stoppe les contractions avec la morphine

Le 8.11.63 : la malade ne saigne plus.

1er frottis vaginal

Le 8.11, avant traitement

- placards de naviculaires et basophiles superficielles avec plicatures.
- acidophilie : envi 30 %
- pycnose : env. 40 %

1er bilan hormonal

le 8.11.63 avant traitement

- Prégnandiol : 12 mg/24 h
- Folliculine : 455 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 17,5 mg/24 h

Pr. JAYLE - Paris

Insuffisance de Pregnandiol

Insuffisance de Folliculine

Excès important de 17 céto-stéroïdes

La malade absorbera 4 comprimés de CS 1440 à partir du 13.11.63.

2e frottis vaginal

21.11.63, après 8 jours de traitement

- placards de naviculaires et superficielles basophiles plicaturées.
- acidophilie : env. 60 %
- pycnose : env. 20 %

3e frottis vaginal :

27.11.63, après 15 jours de traitement.

- petits placards de naviculaires. Quelques superficielles basophiles à gros noyaux plicaturés
- acidophilie)
- pycnyose) env. 20 %

2e bilan hormonal (grossesse de six mois)

le 4 février I964, après 80 jours de traitement

- Prégnandiol : 4I,3 mg/24 h
- Folliculine : 7865 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 23,5 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Elimination normale - Hyperandrogénie importante.

La malade va très bien : elle n'absorbera plus que 2 comprimés par jour.

3e frottis vaginal : 26 mai à terme

- beaux placards de naviculaires qui commencent à se disperser
- acidophilie : néant
- pycnose : env. 10 %

3e bilan hormonal : 25 mai, à terme

- G.B.S. : 101 mg/24 h
- Prégnandiol : 67 mg/24 h
- Folliculine : 17.820 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 7

Pr. JAYLE, Paris

Commentaires:

Cette malade gravement menacée d'interruption à deux mois et demi de sa grossesse, présentait un frottis et un bilan hormonal très mauvais. Après un traitement de 11 jours, le frottis s'améliorait, les signes cliniques étaient disparus. Le 2e bilan; après un traitement poursuivi pendant 80 jours, était normal.

Cette malade accouche le 27.5.64, à terme , d'un garçon vivant, pesant 3.050 g et très normal.

Succès imputable au CS 1440.

oOo

OBSERVATION IV

Madame MAL...le geste

21.10.63 - envoyée par le Docteur GOTTLIEB, pour menace de fausse couche

Grossesse de cinq mois et demi.

Le couple tient absolument à avoir cet enfant vivant.

1er frottis vaginal : le 21.10.63

avant tout traitement

- Placards de cellules naviculaires
- Acidophilie de pycnose : au-dessous de 5 %

1er bilan hormonal : le 22.10.63

avant tout traitement

- Pregnandiol : 48,6 mg/24 h
- Folliculine : 12585 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 6 mg/24 h

Pr. JAYLE , Paris

Elimination normale. La mal ade absorbera 4 comprimés par jour de CS 1440, à partir du 22.10.64.

Cliniquement, toutes menaces de fausse couche sont disparues après 10 à 15 jours.

2e frottis vaginal : le 25.11, après 30 jours de traitement.

- beaux placards de cellules naviculaires
- acidophilie) voisines de 0
- pycnose)

2e bilan hormonal : le 26.11.64, après 30 jours de traitement

- Prégnandiol : 64,6 mg/24 h
- Folliculine : 17.500 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 7 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Elimination normale.

La malade absorbera encore 2 comprimés de CS 1440, jusqu'au début du mois de décembre.

Elle accouchera le 3 février 1964, d'un garçon vivant, normal, pesant 3.750 g.

Elle a absorbé du CS 1440 jusqu'au 8e mois sans arrêt.

Commentaires :

Résultat excellent sur une menace d'interruption à cinq mois et demi.

°°°

OBSERVATION V

Mme PLONG...

Entre le 28.10.63, grossesse de deux mois et demi.

Ier enfant décédé à sept mois de grossesse, après forceps.

Le couple tient absolument à cet enfant.

1er frottis vaginal : avant tout traitement, le 28.10

- cellules superficielles basophiles et acidophiles
- acidophilès : 24 %
- pycnose : 35 %

1er bilan hormonal : avant tout traitement, le 29.10

- Pregnandiol : 16,5 mg/24 h
- Folliculine : 1.385 mgg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 11,5 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Elimination normale.

La malade absorbe 4 comprimés par jour de CS 1440, à partir du 13 novembre.

2e frottis vaginal : après 14 jours de traitement le 27.11

- placards de naviculaires et superficielles basophiles très plicaturées
- acidophilie) néant
- pycnose)

2e bilan hormonal : après 30 jours de traitement le 13.12

- Prégnandiol : 28,2 mg/24 h
- Folliculine : 5.400 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 10,5 mg/24 h

Elimination normale.

3e frottis vaginal: après 45 jours de traitement le 28.12.

- placards de naviculaires et superficielles
- acidophilie : 50 %
- pycnose : 50 %

La malade perd un peu de sang. On découvre un petit polype muqueux du col. Légères brûlures d'estomac.

La malade absorbera à partir de cette date, 2 comprimés de CS 1440 Repos - allongé.

4e frottis vaginal : après 100 jours de traitement, le 25.2.64.

- placards de naviculaires et superficielles plicaturées
- acidophilie) 2 %
- pycnose)

5e frottis vaginal : après 120 jours de traitement, le 18.3.64

- placards de naviculaires, basophiles superficielles à gros noyaux granuleux.
- acidophilie) 4%
- pycnose)

Cliniquement, on note de temps à autre, une légère perte rouge. Le polype du col n'a pas augmenté.

Le 10 mai, la malade accouche d'un garçon vivant, bien conformé, pesant 3.410 g.

Le 10 mai au soir, il présente un léger ictère. La mère étant Rh négatif, on demande un Coombs ; la bilirubine est à 72 mg.

Le 11 mai, l'ictère est peu apparent, la bilirubine est à 170 mg. L'enfant se porte très bien. Il est Rh positif. Dans la suite, l'ictère est terminé pratiquement. L'enfant croît normalement.

Commentaires

Le frottis avant traitement était mauvais. Le bilan normal. Après 14 jours de traitement par le CS 1440, le frottis est devenu normal.

On note les plicatures importantes des cellules, ce qui sera signalé souvent après administration du CS 1440. Cette image a été retenue par de nombreux auteurs (PUNDEL) comme un signe d'effet progestérone.

Une menace est intervenue après 45 jours de traitement, mais on a découvert un polype muqueux du col, qui avait faussé, d'autre part, le frottis vaginal.

La grosse a été conduite à terme et l'on peut attribuer le succès à l'administration prolongée du CS 1440.

oOo

OBSERVATION VI

Mme PATER...

Antécédents : aurait été soignée pour bacillose génitale en 1960.

1 fausse couche en 1961

1 prématuré de 6 mois et demi en février 1963

1 fausse couche de deux mois et demi, en février 1963

Entre le 25.10.63, enceinte de trois mois.

1er frottis vaginal : avant tout traitement, le 15.11.63

- cellules superficielles basophiles
- amas de naviculaires et superficielles
- acidophilie : nulle
- pycnose : 10 à 15 %

Pr. JAYLE, Paris

Taux faible de 17 céto-stéroïdes et de prégnandiol.

La malade absorbe 4 comprimés de CS 1440 par jour, à partir du 15.11.

2e frottis vaginal : après 15 jours de traitement, le 30.11

- naviculaires et superficielles basophiles plicaturées en placards
- acidophilie)
- pycnose) néant

3e frottis vaginal : après 66 jours de traitement le 21.1.64.

- Amas de naviculaires, quelques basales rondes
- acidophilie) néant
- pycnose)

2e bilan hormonal : après 45 jours de traitement, le 30.12

- prégnandiol : 48,6 mg/24 h
- folliculine : 7.685 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes :7 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Cliniquement, la grossesse se poursuit normalement.
Aucun effet parallèle du CS 1440.

Nous arrivons au 7e mois. La malade absorbera encore 2 comprimés par jour.

4e frottis vaginal : après 90 jours de traitement, le 11.2.64

- acidophilie) néant
- pycnose)

5e frottis vaginal : après 120 jours de traitement, le 18.3.64

- placards de naviculaires à gros noyaux
- acidophilie) néant
- pycnose)

La malade accouche le Ier mai, d'une fille de 3.600 g en parfait état.

Commentaires :

Après deux avortements et un mort-né, dans ses trois grossesses précédentes, cette malade, à deux mois et demi, a une insuffisance de prégnandiol.

Après 15 jours de traitement, frottis excellent, avec plicatures cellulaires.

Cliniquement et biologiquement (frottis et bilan) la grossesse est normale. Le traitement durera pendant 120 jours. Et, pour la première fois elle accouchera, à terme, d'une fille en parfait état.

Cette observation peut être considérée comme un succès indiscutable du CS 1440

oOo

OBSERVATION VII

Mme HAG...
2e grossesses normales en 1958-1959 entre le 10.10.63
Grossesse de deux mois et demi, menace de fausse couche.
Envoyée par le Docteur TOMASI.

1er frottis vaginal : avant traitement, le 15.10.63
- pas de placards importants de naviculaires.
  cellules superficielles abondantes.
- acidophilie) 12 à 15 %
- pycnose)

1er bilan hormonal : avant traitement, le 21.10.63
- prégnandiol : 11,5 mg/24 h
- folliculine : 7 55 mcg/24h
- 17 céto-stéroïdes : 15 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Prégnandiol à la limite inférieure

17 céto-stéroïdes en excès.

La malade absorbera 4 comprimés par jour de CS 1440 à partir du 22.11.

2e frottis vaginal : après 25 jours de traitement, 18.12.

- Amas de naviculaires
- Acidophilie : 10 %
- Pycnose : 6 %
- quelques superficielles plicaturées.

2e bilan hormonal : exécuté avant traitement, le 23.11, 4e mois de grossesse.

- prégnandiol : 28, 8 mg/24 h
- folliculine : 1.895 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 13 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

C'est le taux de folliculine à la limite inférieure et le taux de 17 céto-stéroïdes à la limite supérieure, qui ont décidé au traitement par le CS 1440.

3e frottis vaginal =

a eu 3 mois de traitement, le 17.4.

- grands placards de cellules naviculaires
- acidophilie) 5 à 6 %
- pycnose)

La malade, qui habite loin, n'est pas revue, mais son médecin traitant nous adresse des nouvelles.

Elle a continué son traitement, jusqu'en janvier 1964 (6e mois de grossesse).

Tout est normal encore le 31 mars 1964.

Le 14 mai , accouchement normal d'un garçon pesant 4.100 g, en parfait état.

Commentaires :

Les menaces d'interruption à deux mois et demi, avec mauvais frottis et mauvais bilan, s'améliorent après 25 jours de traitement par le CS 1440.

Les cellules sont plicaturées sur le frottis;

La grossesse se poursuit à terme avec un garçon de 4.100 g.

Le traitement a été arrêté par le médecin traitant, au 6e mois de la grossesse.

L'action du CS 1440 parait avoir été favorable.

oOo

OBSERVATION VIII

Mme PONG...

Entre fin octobre I963, enceinte de 3 mois avec menace de fausse-couche - hémorragies pendant 8 jours.

1 fausse-couche de deux mois et demi en I962

2 accouchements à terme.

1er frottis vaginal : avant traitement, le 13.11.63

- placards de cellules naviculaires
- acidophilie) 1 à 2 %
- pycnose)

1er bilan hormonal :grossesse de 3 mois avant traitement, le 15.11.63

- prégnandiol : 17,2 mg/24 h
- folliculine : 1.910 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 4,5 mg/24 h

La malade absorbe 4 comprimés par jour de CS 1440, à partir du 18.11.63.

Clin iquement, rien ne sera remarquer.

2e frottis vaginal : après 14 jours de traitement, le 2.12

- superficielles basophiles et acidophiles
- acidophilie : 40 %
- pycnose : 45 %

3e frottis vaginal : après 60 jours de traitement le 14.1.64

- beaux placards de cellules naviculaires
- acidophilie) néant
- pycnose)

2e bilan hormonal : grossesse de 4 mois 1/2, après 60 jours de traitement, le 15.1.64.

- prégnandiol : 35,6 mg/24 h
- folliculine : 6.585 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 7,5 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

La malade ne prendra plus que deux comprimés de CS 1440.
A six mois, tout est bien normal.
La malade accouche à terme chez un confrère de la ville. Ce dernier nous fait savoir que l'enfant est absolument normal.

Commentaires :

Menaces d'interruption avec métrorragies à trois mois - mais le frottis et le bilan sont normaux. Après 14 jours de traitement, tout est normal cliniquement, le frottis et le bilan sont absolument normaux.

La grossesse est conduite à terme avec expulsion d'un enfant normal.

L'action favorable du CS 1440 parait nette.

OBSERVATION IX

Madame B.. envoyée par le Docteur BERTRAND.

1ère grossesse 1957 gemellaire à terme

2e " 1958 avortement deux mois

3e " 1961 " deux mois et demi

4e " 1963 " deux mois et demi

5e " 1963 actuellement de deux mois.

Ier bilan hormonal : avant tout traitement, le 8.12.63

- G.B.S. : 5 mg/24 h
- Folliculine : 800 mcg/24 h

La malade absorbe deux comprimés de CS 1440 par jour.

2e bilan hormonal :

- G.B.S. : 30 mg/24 h
- Folliculine : 1.500 mcg/24 h

La malade arrête le traitement (2/1/64)

3e bilan hormonal : le 6.2., grossesse de 4 mois.

- G.B.S. : 36 mg/24 h
- Folliculine : 3.300 mcg/24 h

Le 14.4., la malade enceinte de six mois se porte bien.
A sept mois et demi, la malade se porte toujours bien.

Commentaires :

La malade a vu ses trois dernières grossesses interrompues entre deux et trois mois.

Le mauvais bilan s'améliore rapidement et le médecin traitant arrête le traitement après six semaines, tout étant, par ailleurs, cliniquement normal.

A sept mois et demi, nous apprenons que la grossesse se poursuit normalement.

Succès vraisemblable du CS 1440.

Cette malade suivie par le docteur BERTRAND, a accouché le 7 juillet 1964 , à terme d'un garçon pesant 3.720 g, normalement constitué.

Conclusion :

Des renseignements qui ont été complétés par le Docteur Pierre BERTRAND, permettent, étant donné les antécédents obstéricaux de la malade, d'imputer le maintien intégral de cette grossesse au traitement par le CS 1440.

o○o

OBSERVATION X

Mme MER... IIe geste - 20 ans.
Entre le 12 février 1964
Grossesse de cinq mois et demi, avec des contractions utérines - a eu des métrorragies.

Ier frottis vaginal : avant tout traotement, le 14.2.64

- placards de eellules naviculaires
- acidophilie) néant
- pycnose)

1er bilan hormonal : grossesse de 5 mois et demi avant traitement, le 15.2.64.

- G.B.S. : 40 mg/24 h
- prégnandiol : 23,5 mg/24 h
- folliculine : 6.665 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 5,5 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

G.B.S. et Pregnandiol : un peu insuffisants.

Les menaces d'avortement disparaissent.
La malade prend 4 comprimés de CS 1440 à partir du 15.3.

2e frottis vaginal : après 7 jours de traitement le 22.2.64

- Placards de naviculaires
- Acidophilie)
- Pycnose) 2 %

La malade part à la maternité de Châlons avec une note pour le médecin chef. Elle continuera à absorber 3 comprimés par jour de CS 1440 et reviendra le Ier mai.

La malade revient le Ier mai, en travail. Elle subit une césarienne, en raison d'une intervention chirurgicale ancienne.

Elle est enceinte de 8 mois.

L'enfant pèse 2.300 g. c'est un garçon normalement constitué. 24 heures après, il présente une dyspnée, puis une détresse respiratoire et meurt à deux jours. L'autopsie détaillée ne décèle rien en particulier aucune malformation.

Il s'agissait vraisemblablement d'une membrane hyaline après absorption de liquide amniotique au cours de l'extraction.

Commentaires :

La malade à cinq mois et demi était fortement menacée d'interruption, avec des contractions et des métrorragies.

Amélioration clinique rapide. Mais un doute persiste sur la continuation régulière du traitement en dehors de notre contrôle.

Elle entre en travail à 8 mois, avec un enfant extrait par césarienne et pesant 2.300 g. L'enfant meurt au 2e jour.

L'autopsie minutieuse ne montre aucune malformation

OBSERVATION XI

Mme QUIER.

Entre le Ier mars, enceinte de trois mois.

1957 accouchement à terme

1959 accouchement à deux mois et demi

1960 accouchement à deux mois et demi

1961 1 accouchement à terme, après cerclage du col.

Ier frottis vaginal : avant traitement le 2 mars

- placards de naviculaires et de superficielles basophiles.
- acidophilie : 8 %
- pycnose : 10 %

Ier bilan hormonal : grossesse de trois mois avant traitement , le Ier mars.

- prégnandiol : 12 mg/24 h
- folliculine : 985 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 5 mg/24 h

Pregnandiol à la limite inférieure.

Folliculine faible .

2e frottis vaginal : le 16 avril

- placards de cellules naviculaires
- acidophilie : 3%
- pycnose : 5 à 6 %

Début du traitement le 15 avril.

Grossesse de 4 mois et demi.

A cette date, aucune menace clinique. Cette malade est cliniquement normale.

I9 mai : grossesse de six mois et demi, absolument normale.

2e bilan hormonal : le 24 mai

- G.B.S. : 66 mg/24 h
- Prégnandiol : 44 mg/24 h
- Folliculine : 12.700 mcg/24 h

3e frottis vaginal : le 14 mai

- beaux placards de naviculaires
- acidophilie) néant
- pycnose)

La malade ne sera revue qu'après son accouchement, vers le 15 septembre.

Commentaires :

Cette malade a eu deux avortements sur quatre grossesses antérieures. Elle est vue au 3e mois encore menacée d'interruption.
Le bilan hormonal est un peu perturbé.
Après deux mois de traitement, la grossesse se poursuit normalement.
Le bilan et le frottis sont normaux.

Elle a continué son traitement avec 2 comprimés par jour de CS 1440, jusqu'au 7e mois de sa grossesse.

Elle a accouché le 25 août 1954, au 9e mois, d'un garçon vivant, pesant 3.940 g. Cet enfant a subi une exsanguino-transfusion de sang , à la naissance, pour incompatibilité rhésus foeto-maternelle.

Les suites ont été normales et satisfaisantes, pour la mère et l'enfant.

Conclusion:

Il apparaît bien que le succès de cette observation est imputable à la Chlormadinone.

OBSERVATION XII

Mme DRUM...

Entre le 4.10.63 : grossesse de sept mois et demi

menaces d'accouchement prématuré

Contractions depuis 5 jours

perd des glaires sanguinolantes.

1er frottis vaginal : avant traitement le 4.10.63

- amas de naviculaires qui se dispersent
- superficielles à petits et gros noyaux
- acidophilie : 6 %
- pycnose : 15 à 20 %

1er bilan hormonal : avant traitement, le 5.10.63

- G.B.S. : 100 mg/24 h
- Pregnandiol : 66,6 mg/24 h
- Folliculine : 15.425 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes: 7 mg/24 h

Début du traitement : le 5.10.63

La malade absorbera 2 comprimés par jour de CS 1440, jusqu'au Ier novembre.

Accouchement normal le Ier novembre, d'un garçon pesant 3.270 g.

Commentaires :

Cette observation montre un essai d'arrêt d'une menace d'accouchement prématuré à sept mois et demi de grossesse. La malade a des contractions depuis plusieurs jours et perd des glaires sanguinolentes.

Le frottis est perturbé, mais le bilan hormonal est normal.

La menace cesse et la grossesse se poursuit pendant un mois, jusqu'à l'expulsion d'un enfant normal, pesant 3.270 g.

Cet essai est à poursuivre, car il apparait que le CS 1440 serait capable de faire eesser des menaces d'accouchements prématurés.

oOo

OBSERVATION XIII

Mme DROU...

Entre le 1.11.63, serait enceinte de 3 mois

Perd du sang, depuis 2 jours.

1er frottis vaginal : avant traitement, le 4.11.63

- amas de naviculaires - superficielles
- acidophilie : 20 %
- pycnose : 25 %

Ier bilan hormonal : avant traitement , le 9.II

- prégnandiol : 2,5 mg/24 h
- folliculine : 30 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 4,5 mg/24 h

Pr. JAYLE, Paris

Taux insignifiant de Pregnandiol et de Folliculine.

2e frottis vaginal : après 14 jours de traitement, le 29.11.

- superficielles basophiles plicaturées
- placards de naviculaires
- acidophilie) négant
- pycnose)

La malade perd du sang le 26 et le 29 .

3e frottis vaginal : après 26 jours de traitement le 11.12

- petits placards de naviculaires
  basophiles superficielles - plicaturées
- acidophilie) 2%
- pycnose)

Ces deux derniers frottis sont normaux. Pourtant, nous recevons le 28.II.63 :

2e bilan hormonal :

- pregnandiol : I,5 mg/24 h
- folliculine : traces
- 17 céto-stéroïdes : 5,5 mg/24 h

La mort de l'oeuf parait évidente. La malade perd tous les jours du sang. L'utérus a diminué de volume. Peut-être le CS 1440 empêche-t-il l'évacuation de l'oeuf mort ?
On pose des laminaires, puis la malade subit un curetage.

Commentaires :

Cette malade présente des menaces graves d'interruption à trois mois de grossesse. Le frottis et le bilan sont si mauvais qu'il était raisonnable de ne rien tenter.

Si nous relatons cette observation, c'est pour signaler le fait d'une amélioration rapide du frottis après 14 jours de traitement et après 26 jours de traitement, alors que le 2e bilan hormonal s'est aggravé .

On peut conclure que le CS 1440 impose au récepteur vaginal, une image de grossesse normale. En dernier ressort, ce serait donc le contrôle par le bilan hormonal qui resterait le seul valable, quand l'oeuf est mort.

L'insuccès est à imputer à la mort de l'oeuf avant le début du traitement.

OBSERVATION XIV

Mme DEB... Hug. 24 ans.

1 accouchement normal le 4.6.64.

1 fausse-couche en septembre 1964

D.R. : 4 nov. 64

accouchement prévu : le 18 Aout 1965

hospitalisée en janvier 1965 : petites métrorragies

l'utérus est gros comme deux mois

col dévié à gauche, long, perméable.

Taux de prolans : le 23.1. : 10.000 U.S.

Entre à nouveau le 9 mars. Dit avoir perdu les eaux. Perd du sang. Utérus gros comme trois mois et demi.

Bilan hormonal : le 16.3. (JAYLE, Paris)

- G.B.S. : 36 mg
- Pregnandiol : 20 mg
- Folliculine : 4250 mcg/24 h

En somme, Pregnandiol dans la zone inférieure de la normale.

Les pertes s'améliorent.

La malade a absorbé le CS 1440 (4 par jour) depuis le 14 mars.

Bilan hormonal le 9.4.65 (Pr. JAYLE)

- G.B.S. : 52 mg
- Pregnandiol : 32 mg
- Folliculine : 5.170 mcg/24 h

soit une élimination normale.

Cliniquement, va bien depuis le CS 1440.

Revue le 13.5. : va toujours bien.

Frottis vaginal :

- acidophilie : 5 %
- pycnose : 10 %

Continuera 4 comprimés de CS 1440

Hospitalisée à nouveau le 12.6., pour début de travail. Nous somme à sept mois de grossesse.

Rupture spontanée de la poche des eaux. Présentation céphalique. Accouchement spontané rapide.

L'enfant est un garçon vivant, pesant 1.600 g , criant aussitôt. Mais il présente deux pieds bots en varus équins.

Commentaires : observation compliquée

L'étiologie des menaces de fausse-couches n'apparait pas clairement.

En effet, dès le deuxième mois, nous avons nbté un col perméable et dévié. Un utérus un peu gros, des métrorragies.

Nous ne pourrions pas affirmer qu'il n'y avait pas plutôt une indication à "cerclage du col".

Les bilans hormonaux n'étaient pas significatifs, quant à un déséquilibre hormonal. Certes la grossesse a été maintenue alors qu'elle était menacée dans l'immédiat, mais elle n'a pas dépassé le septième mois.

D'autre part, la malformation des deux pieds ne sautait être prise au compte du CS 1440 mais nous sommes obligés de la noter.

oOo

OBSERVATION XV

Madame DECOUL... Marianne, 34 ans.

Cette malade entre dans le service le 22.3.65, pour menace de fausse couche.

Prétend perdre de l'eau depuis plusieurs semaines.

Elle a déjà eu quatre fausses-couches, toujours à la même époque, c'est-à-dire, vers quatre mois et demi.

Cependant, elle sent bouger. Son pH vaginal est 5, ce qui ne correspond pas à un pH de liquide amniotique.

Quoi qu'il semble plutôt que l'on ait à faire à une incontinence du col, on décide de suite :

repos allongé absolu

4 dragées de CS 1440 par 24 heures

2 injections de morphine

1 injection de lispamol.

La malade expulse rapidement après 48 heures de ce traitement un oeuf vivant, mais non viable.

Commentaires :

On peut retenir qu'il ne faut tout de même pas demander trop au CS 1440.

Bien sûr, notre intention, si nous avions réussi à tenir quelques jours, était bien, tout en le continuant, de pratiquer un cerclage.

Encore faut-il en avoir le temps.

oOo

OBSERVATION XVI

Madame LAP... L. : est envoyée par le Docteur THENIN le 29.4.65, pour menace de fausse couche de trois mois.

- métrorragies depuis plusieurs heures
- au toucher vaginal : le col est ouvert et on retire des caillots de sang.

- des examens de laboratoire ont été demandés :

  - le taux des prolans est supérieur à 50.000 unités internationales (3.5.65)

Bilan hormonal : le 5.5.65

- Prégnandiol : 19,4 mg/24 h
- G.B.S. 13 : 35 mg/24 h
- folliculine : 3.170 mcg/24 h
- 17 céto-stéroïdes : 8 mg/24 h

donc éliminations urinaires normales.

Un traitement de maintien a été institué:

- morphine
- lispamol
- chlormadinone

La malade quitte le service le 8.5.65. Il n'y a plus de métrorragies et le col est long et fermé.

Malheureusement, la malade revient le 26.5.65, ayant expulsé un foetus non macéré.

Commentaires :

A condition que la malade ait suivi notre prescription, il s'agit là d'un échec du traitement, bien qu'à la première hospitalisation, nous y ayons réussi à faire disparaitre les symptômes d'un avortement imminent.

oOo

OBSERVATION XVII

Madame VIL... Lucienne - 27 ans.

Dernières règles : le 4.11.64

- Le 9.2.65 : elle vient consulter pour contractions utérines, alors qu'elle est enceinte de deux mois et vingt jours.

- Au point de vue antécédents, on note :
  en I96I : deux fausses-couches
  en I962 : une myomectomie : "fibrome de la corne gauche de la grosseur d'une balle de ping-pong".
  en I964 : grossesse extra-utérine.

A l'examen :
- l'utérus est plus gros que ne le laisse supposer l'âge de la grossesse.
- le col est long et fermé. Il n'y a pas de métrorragie.

Le bilan hormonal indique alors une élimination faible en prégnandiol et en Folliculine.

La malade est mise au repos au lit sans traitement. Lescontractions ne se manifestant plus, elle quitte rapidement le service.

Le 27.4.65 : elle revient pour de nouvelles contractions utérines.
Le col est toujours intact et, il n'y a pas de métrorragies.
Etant donné ses antécédents, le bilan hormonal et la répétition des contractions, on institue un traitement comprenant :
- Lispamol
- Chlormadinone

Le 19.5.65 : grossesse de six mois, évoluant normalement, les mouvements actifs sont présents et les bruits de coeur foetaux sont normaux.
La malade reçoit toujours de la Chlormadinone.

Le 24.5.65 : nouvelle alerte : les contractions utérines sont réapparues, mise au repos à la Chlormadinone, la malade pourra bientôt repartir chez elle, toujours enceinte.

Le 24.5.65 : nouvelle alerte : les contractions utérines sont réapparues, mise au repos et à la Chlormadinone, la malade pourra bientôt repartir chez elle, toujours enceinte.

Le 1.6.65 : un nouveau bilan hormonal montre une élimination normale de folliculine et des 17 céto-stéroïdes. Par contre, celle du prégnandiol est un peu insuffisante.

Le 7.7.65 : nouvelles contractions utérines sans conséquence fâcheuse.

Le 5.8.65 : Madame VIL.. accouche à huit mois et demi, d'un garçon normalement constitué, criant aussitôt et pesant 2.570 g.

Commentaires :

Il s'agit d'une femme ayant eu deux fausses couches en I96I, une myomectomie en I962, et une grossesse extra-utérine en I964, qui vient, à plusieurs reprises, pour contractions utérines. L'expectative a été observée à la première menace, mais, devant la répétition des contractions utérines, la Chlormadinone a été prescrite. Il semble que les doses proposées étaient insuffisantes, car au cours du traitement, de nouvelles contractions étaient apparues.

De toute façon, Madame VIL.a. accouché d'un garçon normalement constitué à huit mois et demi.

Conclusion :

Il semble que la Chlormadinone ait été favorable à l'évolution de cette grossesse.

oOo

OBSERVATION XVIII

Madame GOD... Irène, I9 ans, primipare.
Entre dans notre service le 10.4.65, pour syndrome douloureux lombo-abdominal. A l'examen , il s'agit d'une grossesse de cinq mois, avec foetus vivant, mais, au toucher vaginal, on trouve un col en voie d'effacement, perméable à un doigt.

Le bilan hormonal montre une élimination normale des différents stéroïdes. Nous décidons quand même, de traiter cette patiente par la Chlormadinone.

Le 5.6.65 : La grossesse évolue normalement.
Le bilan hormonal fait ce jour, indique une excrétion normale de folliculine et des 17 céto-stéroïdes et, légèrement supérieure à la normale du prégnandiol.

Le 7.7.65 : Madame GOD... accouche à terme , d'une fille vivante normalement constituée, pesant 3.330 g.

Commentaires :

Bien que le bilan hormonal soit normal, nous avons prescrit la Chlormadinone à cette patiente, qui présentait des signes de menaces d'avortement. Et l'accouchement à terme d'une petite fille normale nous fait penser que la prescription de la Chlormadinone a été bénéfique.

oOo

III - RESULTATS ET DISCUSSION

A - 4 observations sur 18 ont présenté des interruption de grossesse.

Malgré le traitement par le CS 1440 : ce sont les observations suivantes :

Observation 1 : métrorragies depuis quatre jours à dix semaines de la cinquième grossesse - col perméable - mauvais bilan - mauvais frottis.

Le foetus expulsé vivant à trois mois et demi, laisse supposer qu'il s'agissait, chez cette multigeste, plutôt d'une incontinence de l'isthme, que d'une étiologie endocrinienne.

Observation 13 : menaces au troisième mois, avec un très mauvais bilan et un mauvais frottis. L'oeuf était vraisemblablement mort dès cette date. Après confirmation de ce fait (diminution du volume utérin - deuxième bilan significatif) on pratique un curetage.

Observation 15 : menaces d'avortement vers quatre mois et demi de grossesse.

Malgré le traitement, la malade expulse l'oeuf, 48 heures après son hospitalisation.

Il faut convenir que, dans ce cas, la thérapeutique s'est révélée impuissante. Le résultat serait-il différent, si le traitement avait été mené un peu plus tôt ?

Observation n° 16 : menaces de fausse couche de trois mois, avec bilan hormonal normal.

Bien que le traitement ait permis la rétrocession des signes cliniques, l'avortement eut lieu dix huit jours plus tard. Il s'agit là d'un nouvel échec de notre traitement.

Cas particulier de l'observation 10 :

Cette malade avait échappé à notre surveillance pendant plusieurs semaines. Il semble que le traitement prescrit n'ait pas été régulièrement suivi . Elle entre en travail le 8e mois, subit une césarienne. L'enfant prématuré décède avec un syndrome de membrane hyaline, le 2e jour.

B - Observations concernant des menaces cliniques écartées avec de mauvais bilans ou de mauvais frottis.

Les menaces cliniques ont disparu et les résultats biologiques se sont rapidement et définitivement améliorés. Il s'agit des observations : 2, 3, 6, 7, 11, 14, 17.

C - Observations concernant des menaces cliniques écartées avec des bilans et des frottis normaux.

lesquels n'ont pas changé pendant le traitement, alors que les menaces cliniques disparaissaient et que la grossesse continuait normalement.

Il s'agit des observations : 4, 8.

oOo

CONCLUSION

Si l'on se réfère aux statistiques de SEGUY, portant sur deux cents avortements spontanés :

5 % des cas environ sont dus à des maladies générales des procréateurs.

15 % des cas environ, sont les conséquences de lésions gynécologiques (rétroversion utérine, malformation utérine, myomes utérins, kystes de l'ovaire et lésions du col).

15 % des cas environ ont pour étiologie des causes ovulaires (oeufs anormaux ou mal implantés, parfois sur un utérus irritable).

30 à 54 % des cas environ sont dus aux déséquilibres endocriniens.

Connaissant la fréquence des fausses couches spontanées (10 % environ), on constate que les avortements par déséquilibre endocrinien représentent à peu près trois à quatre % du total des grossesses - chiffres considérables - Même en admettant qu'ils soient un peu exagérés, il n'en demeure pas moins que le déséquilibre endocrinien est encore la "cause" d'un trop grand nombre de fausses couches.

Actuellement, les progrès de la chimiothérapie mettent à notre disposition un moyen relativement efficace, pour prévenir ces avortements : les progestatifs de synthèse.

Certes , le traitement n'est pas toujours assuré de réussir, mais il permet d'élever, d'une manière appréciable, le nombre des grossesses à terme.

Des 15,5 % de HODGKINSON et 25, 9 % de BOSCHANN d'enfants nés viables, au cours de menaces d'avortement d'origine endocrinienne, traitées uniquement par les sédatifs et le repos, nous passons à 42 % (HODGKINSON) et même à 68,38 % (BOSCHANN) de réussite. Il est donc logique de les prescrire au cours des menaces de fausses couches.

Pour notre part, sur dix huit observations traitées par la Chlormadinone, nous avons pu obtenir onze enfants nés à terme et trois prématurés. Nous n'avons à déplorer que quatre avortements ce qui donne un pourcentage de réussite de 77 % - le nombre de nos observations est restreint, il est vrai, mais les résultats sont significatifs malgré tout - quant au bien fondé du traitement par les progestatifs dans les menaces d'avortement endocrinien et quant à la valeur de la Chlormadinone, progestatif de synthèse, dérivé de la Progestérone, actif par voie buccale.

Au cours de notre étude, nous n'avons observé aucun signe d'intolérance ou de toxicité. Toutes nos patientes ont bien supporté le produit et n'ont présenté, pendant ou après le traitement, aucun effet secondaire (trouble du métabolisme du sucre, ou encore signe d'insuffisance génitale ou surrénalienne).

Par ailleurs il est intéressant de souligner qu'aucun cas de monstruosité en général, de malformations génitales, en particulier, n'a été décelé chez les enfants nés, ce qui n'est pas le cas avec d'autres progestatifs de synthèse, principalement les dérivés de testostérone. Les pieds bots de l'observation n° 14 semblent être un phénomène surajouté.

Nous avons cependant constaté que, sur 14 nouveaux-nés, il y avait une majorité d'enfants du sexe masculin . Est-ce une coïncidence ?

Nos essais portent sur trop peu de cas pour que nous puissions conclure précisément.

De toute façon , ces quatorze observations nous apportent quelques enseignements :

1 - S'il est vrai que des menaces de fausses couches accompagnées de mauvais frottis et d'une élimination hormonale urinaire insuffisante, imposent un traitement progestatif, une grossesse menacée d'interruption avec frottis vaginaux anormaux, même si le bilan hormonal est satisfaisant, est passible de la même thérapeutique.

2 - Bien plus, lorsque des symptômes de menaces d'avortement apparaissent (que ce soit douleurs, métrorragies ou contractions utérines) alors que les frottis vaginaux et les bilans hormonaux sont normaux, il est prudent de prescrire des progestatifs.

3 - En outre, nous avons remarqué que, malgré l'insuffisance d'élimination urinaire en Prégnandiol et en Folliculine, parfois en insuffisance oestrogénique seule, la Chlormadinone permet le maintien de la grossesse, tout comme lorsque le déficit en gestogène est isolé.

4 - Dans les cas menés à bien , l'amélioration du frottis vaginal s'effectue constamment, par contre, il arrive que le bilan hormonal demeure mauvais, en particulier, que l'élimination du Prégnandiol n'augmente pas. Il ne faut pas interrompre le traitement pour autant. Rappelons que la Chlormadinone ne s'élimine pas sous forme de Pregnandiol dans les urines.

5 - Enfin, soulignons l'intérêt des progestatifs dans les menaces d'avortement associées à une lésion gynécologique, par exemple lorsqu'il est question d'une fausse couche avec béance de l'isthme; mais il peut s'agir d'une autre affection gynécologique de l'utérus.

6 - Il semble, en dernier lieu, que les accouchements prématurés peuvent être heuresement prévenus par les progestatifs.

Tels sont les enseignements que nous avons retenus de notre étude, mais notre grande satisfaction est, avant tout, d'avoir pu maintenir quatorze grossesses menacées d'interruption, de permettre à quelques femmes d'avoir des enfants désirés et surtout, de donner la joie d'une première maternité à deux d'entre elles.

oOo

Vu, le Président de Thèse,

M. MERGER

Vu, le Doyen de la Faculté,

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
M. J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BOUIN et ANCEL -

Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif.
Journal Physiol. Path. Gyn., I9I0.

2 - CORNER Allen -

Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts -
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. , I930.

3 - CORNER Allen -

Physiology of the corpus luteum. Production of a special uterine reaction by extracts of the corpus lutem.
Am. J. Physiol., I929.

4 - COURRIER et JOST A.-

C.R. Soc. Biol., 1942, 136, 1944, 138.

5 - DEPAGNE A.-

Thèse pour le Doctorat en Médecine - Rennes I964.

6 - GOLDZIEHER, J.W., PETERSON W.F. et GILBERT R.A.-

Ann. New-York Acad. Sc., I958.

7 - GUILLEMAIN P.-

La médication progestative actuelle, son utilisation clinique et thérapeutique.
Rev. Prat. I963.

8 - GUILLET E.-

Frottis vaginaux et biopsies de l'endomètre.
Conc. Méd., I959.

9 - LAROCHE , NENNA -

Les nouveaux progestatifs de synthèse.
Rev. Prat., I963.

10 - MIKOL - Explorations ovariennes -
Rev. Prat., I963.

11 - MORICARD F.-

Homonologie sexuelle humaine, 1943.

12 - NETTER, SALOMON -

Les progestatifs de synthèse -
Rev. Prat. 1963.

13 - SCHOLER H.F.L.-

Menting of the Royal Society of Medicine on actions and uses of orally active progestational steroïds, 28.11.1962.

14 - VOKAER R.-

Avortements spontanés -
EMC- Obstétrique.

15 - VOKAER R.-

Acquisition récente en thérapeutique hormonale.
Rev. Franç. Gyneco. Obst., I960

16 - WILKINS - Masculinisation of female foetus due to use of orally given progestins -
J.A.M.A., I960.

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90